MONOGRAPHIEN AUS DEM GESAMTGEBIET DER PHYSIOLOGIE DER PFLANZEN UND DER TIERE
5. BAND

AUGUST KROGH

ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER CAPILLAREN

MONOGRAPHIEN AUS DEM GESAMTGEBIET DER PHYSIOLOGIE DER PFLANZEN UND DER TIERE

HERAUSGEGEBEN VON

F. CZAPEK-PRAG † · **M. GILDEMEISTER**-BERLIN · **R. GOLDSCHMIDT**-BERLIN · **C. NEUBERG**-BERLIN · **J. PARNAS**-LEMBERG
W. RUHLAND-LEIPZIG

REDIGIERT VON M. GILDEMEISTER

FÜNFTER BAND

ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER CAPILLAREN

VON

AUGUST KROGH



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH
1924

ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER CAPILLAREN

VON

AUGUST KROGH
PROFESSOR DER ZOOPHYSIOLOGIE
AN DER UNIVERSITÄT KOPENHAGEN

IN DEUTSCHER ÜBERSETZUNG

VON

PROFESSOR DR. **U. EBBECKE**
GÖTTINGEN

MIT 51 ABBILDUNGEN



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH
1924

ISBN 978-3-662-41944-1 ISBN 978-3-662-42001-0 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-42001-0

Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1924

Vorwort.

Die vorliegenden Vorlesungen wurden auf Einladung der Universität Yale im Herbst 1922 als „Silliman Memorial Lectures“ gehalten und schon im selben Jahre in Amerika veröffentlicht. Sie enthalten viele neue Beobachtungen und experimentelle Resultate, die zunächt nur auf diese Weise publiziert worden sind, und es ist mir sowohl deshalb wie aus mehr allgemeinen Gründen eine große Freude, daß sie jetzt auch in deutscher Sprache erscheinen. Hierfür bin ich ganz besonders meinem Freunde und Vorgänger im Studium der Capillarprobleme, Herrn Professor U. Ebbecke, der sich der großen Mühe unterzogen hat, das Buch zu übersetzen, zu Dank verpflichtet, und möchte auch der Verlagsbuchhandlung Julius Springer, die trotz aller Schwierigkeiten der Zeit die Veröffentlichung auf sich genommen hat, meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Kopenhagen, im Dezember 1923.

August Krogh.

Inhaltsverzeichnis.

Erster Vortrag.

Einleitung. — Verteilung und Zahl der Capillaren in einzelnen Organen.

Das Kreislaufsystem des Menschen und der Wirbeltiere kann man ansehen als zusammengesetzt aus einigen wenigen Organen oder Untersystemen, die leicht anatomisch zu erkennen und deren Leistungen im ganzen völlig verschieden sind. Wir haben ein Pumporgan, das Herz; ein Verteilungsorgan, das Arteriensystem; ein Organ zum Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben, die Capillaren und ein Organ zum Sammeln und Rückleiten des Blutes, das Venensystem. Es ist klar, daß die Organe zum Antreiben, Verteilen und Rückleiten alle im Dienste der Austauschleistungen stehen, die sich in den Capillaren vollziehen, und obgleich natürlich jedes der großen Organe für den Gesamtbetrieb unbedingt nötig ist, wird man kaum bestreiten können, daß die Capillaren den wesentlichsten Teil des ganzen Kreislaufsystems darstellen. Es ist daher einigermaßen überraschend, daß die Capillaren nicht nur kein Lieblingsgegenstand anatomischer und physiologischer Untersuchungen gewesen, sondern sogar in ungewöhnlichem Grade vernachlässigt sind. Obgleich etwa 200 Jahre seit Entdeckung der Capillaren vergangen sind, kann man sie in ganz modernen Lehrbüchern der Physiologie in wenigen Zeilen abgehandelt finden, und was in den Lehrbüchern der Histologie über ihre Struktur gesagt ist, trägt gleichfalls höchst summarischen Charakter.

In den letzten Jahren aber sind die Capillaren sozusagen „wiederentdeckt" als eine wichtige Aufgabe experimenteller Forschung. Das Interesse an ihnen muß „in der Luft" gelegen haben, denn die Untersuchung wurde unabhängig und fast gleichzeitig in verschiedenen Ländern vor etwa 7 Jahren in Angriff genommen und in rascher Folge durch eine Reihe neuer Forscher gefördert.

Ich halte daher die Zeit für schon gekommen, wo es möglich und erwünscht ist, unsere gegenwärtige Lage zu überblicken, von den gewonnenen Ergebnissen ein Inventar aufzunehmen, sie, wenn auch nur vorläufig, in eine Art System zu ordnen und dadurch die Gebiete aufzusuchen und anzugeben, in denen weitere Arbeit besonders erforderlich ist, und die Richtungen anzudeuten, in der ein Fortschritt zu erwarten steht. Dies soll meine Aufgabe in den folgenden Vorträgen sein, und ich möchte gleich sagen, um Mißverständnisse zu vermeiden, daß es nicht meine Absicht ist, eine Monographie zu geben, die eine vollständige Darstellung der Literatur anstrebt, sondern eben Vorträge, in denen vorwiegend meine persönliche Anschauung zum Ausdruck kommen soll und die Literatur nur insofern herangezogen ist, als ich sie, ohne sie erschöpfen zu wollen, kennen gelernt habe und insofern sie mir für die behandelte Frage bedeutungsvoll scheint.

Zur Einführung ist es wohl am besten, wenn ich die Aufgabe skizziere, die vor 7 Jahren vor mir lag, als ich ernsthaft die Physiologie der Capillaren in Angriff nahm. Mich beschäftigte die Sauerstoffzufuhr zu den Fasern des quergestreiften Muskels, der Mechanismus, der sie gewährleistet, und besonders die Art und Weise ihrer Regulierung. Der Sauerstoff wird den Muskelfasern vom Blute geliefert, das in den Capillaren läuft, welche das Gewebe durchziehen. Wie auch immer der Transport des Sauerstoffs aus den Capillaren zu den Muskelelementen zustande kommt, so ist doch klar, daß die Leichtigkeit des Transports in Beziehung steht zur Zahl und Verteilung der Capillaren und weiterhin in Beziehung zur Durchlässigkeit der Capillarwände und der Gewebe selbst für Sauerstoff. Ein wesentlicher Teil meiner Aufgabe mußte es daher sein, möglichst über diese Punkte Aufschluß zu gewinnen.

Muskeln verbrauchen Sauerstoff nicht in gleichbleibendem Maße. Was Barcroft in seinem bewundernswerten Buch: „The Respiratory Function of the Blood“ ihren Sauerstoffhunger („call for oxygen“) genannt hat, schwankt in weiten Grenzen. Während schwerer Arbeit können sie 10—20 mal mehr Sauerstoff aufnehmen als während der Ruhe, und gewisse Beobachtungen legten sogar den Gedanken nahe, daß ihre Leistungsfähigkeit beschränkt würde durch die Sauerstoffversorgung, die sie sich zu verschaffen imstande wären. Wie dem auch sei, so schien mir klar, daß ein

Mechanismus vorliegen müsse zur Regulierung der Versorgungsbedingungen. Bei Konstanz der Bedingungen mußten die Transportverhältnisse entweder in unglaublichem Mißverhältnis zu den Ansprüchen der ruhenden Muskeln stehen oder unglaublich schlecht geeignet sein, die Bedürfnisse bei schwerer Arbeit zu befriedigen.

Wie Sie ohne weiteres sehen und ich nicht noch durch überflüssige Worte zu betonen brauche, bildet die Frage, die ich soeben im Umriß skizziert habe, den Ausschnitt einer allgemeineren Frage: Welche Kräfte und welche Mechanismen besorgen die Leistung der Capillaren, nämlich den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe oder Gewebsflüssigkeit, und wie reguliert der Organismus diese Leistung, paßt sie seinen immer wechselnden Bedürfnissen an und stellt zwischen seinen vielseitigen Fähigkeiten eine geregelte Beziehung her?

Um diese allgemeine Frage zu beantworten oder ihren bescheideneren Teil, der mir im Jahre 1915 vorschwebte, gilt es recht verschiedenartige Kenntnisse zu sammeln, aber, wie schon gesagt, kommt es zu allererst darauf an, Zahl, Verteilung und Oberfläche der Capillaren in den Geweben, die uns angehen, ausfindig zu machen.

Hierüber suchen wir naturgemäß zunächst Aufschluß in der anatomischen Literatur, aber ich muß leider sagen, daß uns das in der Hauptsache enttäuscht. Wir können dort nicht die quantitativen Daten finden, die wir brauchen. Wir finden zwar eine Anzahl Arbeiten, welche die Verteilung der Capillaren in verschiedenen Organen beschreiben, und finden zahlreiche Abbildungen, welche die Verteilung veranschaulichen, aber die Capillaren sind so gut wie nie gezählt, und die Abbildungen, aus denen sich wenigstens schätzungsweise die Zahlen in vielen Fällen ableiten ließen, haben einen Fehler in einem Punkt, auf den es für unsere Zwecke hauptsächlich ankommt: Die Vergrößerung ist entweder gar nicht angegeben oder ist so zweideutig angegeben, daß man unmöglich sagen kann, ob die wirkliche Vergrößerung der gedruckten Abbildung oder die Vergrößerung der Originalzeichnung (die bei der Reproduktion meist willkürlich verkleinert wird) oder nur die Vergrößerung des verwendeten Mikroskops gemeint ist. Es ist sehr schade, daß so viele schöne, ausgezeichnete anatomische und histologische Zeichnungen, die oft eine

riesig große mühsame Arbeit gekostet haben, für physiologische Zwecke fast wertlos werden, gerade weil die Möglichkeit fehlt, sich über die wirkliche Größe der abgebildeten Strukturen oder Elemente zu vergewissern; das ist um so bedauerlicher, als dem Mangel so leicht hätte abgeholfen werden können, wenn man nur daran gedacht hätte. Wir wissen alle, daß es, wenn ein technisches Bauwerk seinen Zweck erfüllen soll, nicht allein auf seine Form, sondern auch auf seine tatsächliche Größe ankommt und daß die Konstruktionen, die für einen Graben gut ausreichen, für einen großen Fluß ganz ungeeignet sind; ein einfaches Brett überbrückt den Graben, eine wenn auch noch so große und feste Planke könnte nicht über den Fluß gelegt werden, ohne daß sie, da Oberfläche und Masse in verschiedenem Verhältnis wachsen, durch ihre eigene Schwere durchbiegen und brechen würde. Aber wohl sehr wenige Menschen machen sich klar, daß dasselbe auch für die mikroskopischen Strukturen des Organismus zutrifft, die überhaupt nicht funktionieren könnten, wenn sie den in unseren vergrößernden Abbildungen gegebenen Umfang hätten, und großenteils in ihrer Funktion schon erheblich durch eine nur kleine Abweichung von ihrer tatsächlichen Größe beeinträchtigt würden. Ich werde später über diesen wichtigen Punkt noch mehr zu sagen haben und beeile mich jetzt, hinzuzufügen, daß ich natürlich nicht die von den Anatomen geleistete Arbeit herabsetzen, sondern nur den quantitativen Gesichtspunkt hervorheben und eine Erklärung dafür geben möchte, daß es zur Zeit nur möglich ist, wenige ziemlich rohe Beispiele für die Anwendung quantitativer Grundsätze zu geben. Wie man weiter hinzufügen muß, ist in den meisten Geweben die Anordnung der Capillaren so kompliziert, daß die Schwierigkeiten, die sich einer auch nur angenäherten Messung in den Weg stellen, erschreckend groß sind.

Teils aus der Literatur, teils aus Untersuchungen, die in meinem Laboratorium ausgeführt sind, habe ich einige quantitative Daten zusammengestellt — alles nur vorläufig und unvollkommen — in bezug auf einige Capillarsysteme, die physiologisch von Bedeutung sind und auf deren Leistungen ich später im Laufe dieser Vorträge zurückkommen werde, und will nun damit anfangen, das Capillarsystem der quergestreiften Muskeln zu beschreiben, das verhältnismäßig einfach und verhältnismäßig gut bekannt ist.

Die Blutgefäße der Muskeln.

Die Anordnung der Blutgefäße in quergestreiften Muskeln ist sehr sorgfältig untersucht und abgebildet von Spalteholz (1888). Die Arterien, die einen Muskel versorgen, verzweigen sich reichlich, und zwischen den Zweigen sind zahlreiche Anastomosen, die

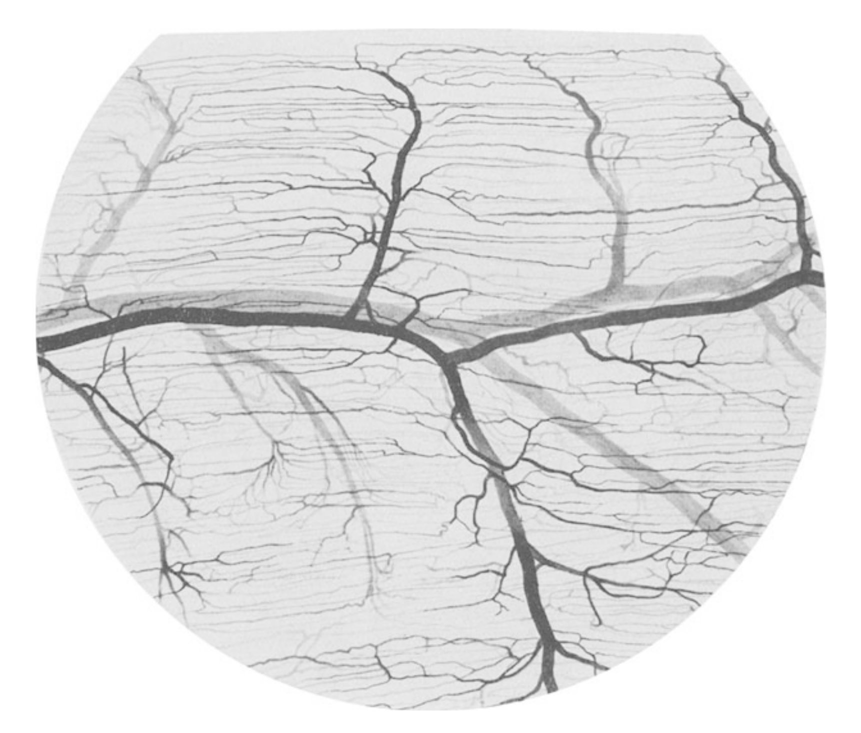


Abb. 1. Kleine Arterien (schwarz), Capillaren und Venen im quergestreiften Muskel; 57fache Vergrößerung. (Nach Spalteholz.)

ein primäres Netzwerk bilden. In die Maschen dieses Netzes werden in regelmäßigen Abständen kleine Arterien abgegeben, und diese anastomosieren wiederum reichlich und bilden ein sekundäres kubisches Netz von großer Regelmäßigkeit. Von den Fäden dieses Netzwerkes zweigen die Arteriolen ab, gewöhnlich rechtwinklig zu den Muskelfasern und in sehr regelmäßigen Abständen (von ca. 1 mm beim Warmblüter), und diese Arteriolen schließlich

spalten sich in eine große Zahl von Capillaren, die entlang den Fasern und im ganzen ihnen parallel verlaufen, aber zahlreiche Anastomosen haben, so daß sie lange schmale Maschen um die Fasern bilden. Die Capillaren sammeln sich in Venchen, die regelmäßig zwischen die Arteriolen eingeschaltet sind, und das ganze Venensystem wiederholt und begleitet fast genau das Arteriensystem. Alle Venen, bis herab zu den kleinsten Zweigen, sind mit Klappen versehen, so daß das Blut nur in der Richtung

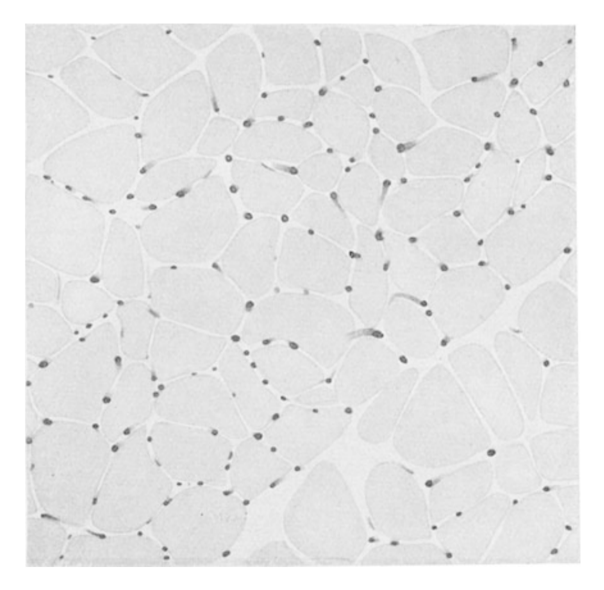


Abb. 2. Querschnitt vom injizierten M. gastrocnemius eines Pferdes; 340fache Vergrößerung. (Nach Spalteholz.)

zum Herzen fließen kann. Kurze Stücke sekundärer Arterien und Venen mit Arteriolen, Venchen und Capillaren zeigt die Abb. 1, die der Arbeit von Spalteholz entnommen ist.

Bei einer Zusammenziehung ändert der Muskel beträchtlich seine Gestalt, indem die Fasern viel kürzer und entsprechend dicker werden. Aber diesen Änderungen ist das ganze Gefäßsystem schön angepaßt. die arteriellen und venösen Netzwerke sichern Zufuhr und Ableitung beinahe für jeden Punkt, selbst wenn eine Anzahl von Anastomosen zeitweise verschlossen sind.

Die Capillaren, die im ruhenden Muskel so gut wie gerade sind, verlaufen dann stark gewunden. Durch den Druck wird das Blut aus mehreren venösen Zweigen ausgetrieben, und wenn der Muskel erschlafft, können sie sich nur von ihrem peripheren Ende her wieder füllen. Da Muskelkontraktionen gewöhnlich mehr oder weniger regelmäßig mit Erschlaffungen abwechseln, macht das Klappensystem aus den Venen jedes Muskels eine sehr wirksame Pumpe, die für niedrigen Druck in den Muskelcapillaren sorgt. Die Bedeutung dieser Einrichtung werden wir noch später zu betrachten haben, einstweilen bleibt unsere Aufmerksamkeit auf die Capillaren gerichtet. Aus der Abb. 1 geht hervor, daß rechtwinklig zu den Muskelfasern geführte Schnitte die Capillaren als Pünktchen zeigen, deren Zahl und Verteilung sich feststellen läßt. Solche Querschnitte sind in Abb. 2 und 3 dargestellt, und ein Blick auf sie zeigt, daß die Capillaren in sehr großer Zahl vorhanden und mit auffallender Regelmäßigkeit zwischen den Muskelfasern verteilt sind. Eine quantitative Probe für die Regelmäßigkeit der Anordnung erhält man, wenn man die Capillaren in vielen kleinen, gleichgroßen, beliebig ausgesuchten Bezirken an Schnitten desselben Muskels zählt. Als Beispiel gebe ich eine Reihe von Zahlenwerten, die für je einen 0,0300 qmm großen Bezirk aus fünf verschiedenen Querschnitten des M. gastrocnemius eines Pferdes gelten.



Abb. 3. Querschnitt eines injizierten Muskels aus der Katzenzunge; 268fache Vergrößerung.

	1	2	3	4	5
	45	34	38	38	31
	40	34	42	43	33
	42	40	43	47	43
	41	46	41	49	39
	44	44	46	33	36
	36	41	—	—	—
	49	38	—	—	—
Durchschnitt	42	39	42	42	36

Ein Blick auf die Tabelle zeigt die bemerkenswerte Regelmäßigkeit der Verteilung, und, mathematisch behandelt, ergibt sich als Durchschnittszahl der Capillaren im gemessenen Bezirk 40,5 $\pm$ 5, also eine Streuung von nur 12%. Indem wir mit 0,03 dividieren, erhalten wir als die Anzahl der Capillaren im Quadratmillimeter des Querschnitts nicht weniger als 1350 mit einem mittleren Fehler von $\pm$ 31. Der Querschnitt einer gewöhnlichen Stecknadel oder Haarnadel beträgt ca. $^1/_2$ qmm. Es kostet etwas geistige Anstrengung, sich vorzustellen, wie in so einer Stecknadel für etwa 700 parallele blutführende Röhrchen Platz sein kann und außerdem noch für etwa 200 Muskelfasern.

In anderen Tieren kann die Zahl der Capillaren im Quadratmillimeter sogar noch größer sein. Bekanntlich haben Säugetiere einen lebhafteren Stoffwechsel als kaltblütige Wirbeltiere und kleine Säugetiere mehr als größere, und, wie es scheint, besteht eine Beziehung zwischen der Stoffwechseltätigkeit und der Zahl der Capillaren im Quadratmillimeter des Muskels. So ergab sich im M. semimembranosus des Hundes als Wert aus 30 Zählungen 2630 $\pm$ 51, mit einer Streuung oder mittleren Abweichung der einzelnen Zählungen von nur 10,6%.

Noch größere Zahlen fanden wir für Meerschweinchenmuskeln, und, wie ich mit Sicherheit annehme, geht bei den kleinsten Säugetieren die Capillarzahl im Quadratmillimeter noch über 4000 hinaus. Bei Kaltblütern dagegen, wie beim Dorsch oder Frosch, finden sich viel kleinere Werte von durchschnittlich nur 400.

Um einen Einblick in den Sinn solcher Zahlen zu bekommen, wollen wir ganz kurz die Frage betrachten, wie der Sauerstoff den Muskelgeweben zugeführt wird. Die Sauerstoffmoleküle nehmen ihren Weg aus den Capillaren heraus, und die längste Strecke, die ein Molekül zurückzulegen hat, muß die halbe Entfernung zwischen benachbarten Capillaren sein. Diese beträgt im Fall des Froschmuskels (400 Capillaren im Quadratmillimeter) $R = 28\,\mu$ (vom Mittelpunkt jeder Capillare aus gerechnet) und im Fall des Hundemuskels (2600) 11 μ. Später werde ich näher darauf eingehen, wie man diese Zahlen für eine Schätzung des für die Versorgung der Muskeln erforderlichen Sauerstoffdrucks verwerten kann. Betrachten wir den Austausch gelöster Stoffe zwischen Blut und Muskellymphe, so kommt es dabei ersichtlich auf die zur Verfügung stehende Capillaroberfläche an, und wenn wir den

mittleren Durchmesser der Capillaren dem Durchmesser eines roten Blutkörperchens gleichsetzen, erhalten wir folgende Zahlen für die gesamte Oberfläche der Capillaren in 1 ccm Muskel.

	Gewicht ungefähr kg	Zahl der Muskel-capillaren im qmm	R μ	2 r μ	Oberfläche im ccm qcm	Volum-prozent	Oberfläche eines ccm Blut qcm
Frosch	0,05	400	28	15	190	7,1	2700
Pferd	500	1400	15	5,5	240	3,3	7300
Hund	5	2600	11	7,2	590	10,6	5600

Unter der gleichen Annahme berechnet sich das Blutvolumen in den Muskelcapillaren auf 3,3 (Pferd) bis 10,6 (Hund) Prozent des Muskelvolumens und die Oberfläche von 1 ccm Blut, das in den Capillaren enthalten ist, auf 2700 qcm (Frosch) bis 7300 qcm (Pferd). Man sieht, welch großer Stoffaustausch in kurzer Zeit durch solch enorme Oberflächen stattfinden kann. Rechnen wir das Muskelgewicht eines Menschen mit 50 kg und seine Capillarzahl mit 2000 in 1 qmm, so haben alle diese Röhrchen, aneinandergelegt, eine Gesamtlänge von 100 000 km oder $2^1/_2$ mal rund um die Erde und eine Gesamtoberfläche von 6300 qm.

Wie sich herausstellt, könnte und sollte noch viel mehr gearbeitet werden auf dem Gebiet, das ich die quantitative Anatomie der Muskelcapillaren nennen möchte. Mehrere verschiedene Tiere und von jedem Tier mehrere verschiedene Muskeln wären zu untersuchen. Es wäre festzustellen, wie regelmäßig oder unregelmäßig die Anordnung der Capillaren ist, und es wären bestimmte Beziehungen herzustellen zwischen der Capillarversorgung und der Arbeit, welche die Muskeln zu leisten haben. So würde ich beispielsweise vorschlagen, die Capillaren in den Muskeln der Hinterbeine und den Herzen von Hasen und zahmen Kaninchen zu vergleichen.

Die Blutversorgung der menschlischen Haut.

Das Gefäßsystem der Haut ist ebenfalls von Spalteholz (1893) sehr sorgfältig untersucht und durch zahlreiche Abbildungen mit richtiger Angabe der Vergrößerung veranschaulicht.

Die Haut wird vom daruntergelegenen Gewebe her durch viele kleine Arterien versorgt. Überall, wo die Haut beweglich ist, ver-

laufen diese Arterien stark geschlängelt und lassen sich erheblich dehnen, ohne daß die Blutzufuhr beeinträchtigt wird. In der untersten Schicht der Cutis bilden die Arterien einen reichlich anastomosierenden unregelmäßigen Plexus, von dem kleine Arterien senkrecht durch die Haut emporsteigen, um etwas unterhalb der Papillen den subpapillaren arteriellen Plexus zu bilden. Der Plexus ist im ganzen regelmäßig mit länglichen Maschen, die den Papillenleisten einigermaßen parallel sind. Die Größe der Maschen ist an verschiedenen Hautstellen etwas verschieden und schwankt zwischen 0,2 und 2 qmm. Am kleinsten sind die Maschen an Hand und Fuß, wo die Haut für gewöhnlich einem Druck ausgesetzt ist.

Vom subpapillaren Plexus entspringen noch kleinere Arterien zur Versorgung der Papillencapillaren. Diese anastomosieren nicht und jede versorgt eine kleine Anzahl Papillen. Dabei schwankt, wie Spalteholz gefunden hat, die Größe des versorgten Bezirks an der Fußsohle zwischen 0,04 und 0,27 qmm.

In der Regel ist jede Papille mit einer zentralen Capillarschlinge versehen, deren arterieller Schenkel gewöhnlich sehr dünn ist, während die Schlingenspitze und der venöse Schenkel oft einen Durchmesser von 0,02 mm und mehr haben. Die Länge der Schlingen schwankt im allgemeinen zwischen 0,2 und 0,4 mm. Im Vergleich zu den Muskeln ist die Capillarzahl sehr klein, aber, soviel ich weiß, sind regelrechte Zählungen niemals angestellt, und der einzige Wert, der mir zur Verfügung steht, nach einer Zählung, die Miß Carrier (1922) in meinem Laboratorium vorgenommen hat, beträgt 20 Capillarschlingen in einem Bezirk von etwa 0,5 qmm auf dem menschlichen Handrücken. Die Papillencapillaren versorgen die Keimschicht der Epidermis mit alle den Stoffen, die sie zu ihrem beständigen Wachstum braucht. Nach den vorliegenden Zählungen würde der mittlere Capillarabstand für diese Schicht 50—100 μ betragen.

Die venösen Schenkel der Papillencapillaren vereinigen sich zu Venchen, die zu einem ersten, dicht unter den Papillen gelegenen subpapillaren Plexus kleiner Venen zurückkehren. Diesen Plexus mit etlichen Arterienästen des gleichen Niveaus und ein paar Capillaren zeigt Abb. 4. Die Venchen, die diesen Plexus zusammensetzen, haben alle ungefähr gleiche Größe und sind nur wenige Hundertstel Millimeter breit.

Der erste subpapillare Venenplexus steht durch zahlreiche kurze Anastomosen mit einem zweiten engmaschigen Netzwerk in Verbindung, das ungefähr in der Höhe des arteriellen subpapillaren Plexus liegt und wie das erste aus sehr engen Venchen besteht.

Tiefer durch die Haut gehend finden sich nach Spalteholz' Beschreibung zwei weitere Geflechte mit größeren Maschen und



Abb. 4. Erster subpapillärer Venenplexus mit einigen engen Arterienästen und Capillarschlingen; 41fache Vergrößerung. (Nach Spalteholz.)

aus zumeist größeren Venen. In dem unteren von beiden, das an der Grenze zwischen Cutis und Subcutis liegt, treten Klappen auf, während sonst in allen Venen der Haut selbst Klappen fehlen.

Es ist eine sehr charakteristische Eigentümlichkeit der Blutversorgung in der Haut, daß in ihr so gut wie keine Capillaren vorkommen außer denen in den Papillen. Für die ganze übrige Haut muß der Stoffaustausch durch die Wände der Venen vor sich gehen,

die äußerst dünn sind. In den tieferen Hautschichten werden die größeren Venen von vielen kleineren Gefäßen begleitet, die von ihnen abzweigen und in einem tieferen Niveau zu ihnen zurückkehren.

Über die Gefäßoberflächen, die für den Stoffaustausch in der menschlichen Haut zur Verfügung stehen, ist nichts genaueres bekannt. Die Gesamtoberfläche der eigentlichen Capillaren ist äußerst klein und beträgt etwa 1—2 qcm pro Quadratzentimeter Hautoberfläche. Selbst wenn man die ganze Venenoberfläche für den Austausch hinzurechnet, bleibt die Gesamtoberfläche weit zurück hinter der Capillaroberfläche, die den Muskeln zur Verfügung steht, und sind die mittleren Entfernungen zwischen den Gewebselementen und den Gefäßen viel größer. Zweifellos ist das der anatomische Ausdruck für die Tatsache, daß der Stoffwechselbetrag der Haut niedrig und vermutlich ziemlich gleichmäßig ist. Hierauf kommen wir noch im XI. Vortrag zu sprechen.

Das Capillarsystem in den Darmzotten.

Durch das Zylinderepithel, das die Oberfläche der Zotten im Dünndarm bedeckt, wird nahezu die Gesamtheit unserer täglichen Nahrung hindurchbefördert. Einmal jenseits des Zottenepithels, kann die absorbierte Lösung der Nährstoffe zwei Wege einschlagen. Die gelösten Substanzen können entweder in das Netzwerk der Capillaren unter der Oberfläche gehen oder in das Lymphsystem, das in jeder Zotte durch das zentrale Chylusgefäß verkörpert ist. Die Verteilung der Stoffe zwischen diesen beiden Kanälen muß großenteils von der Oberflächenentwicklung des Capillarsystems und ihrem Verhältnis zur Epitheloberfläche der Zotte abhängen. Man kann in die physiologischen Vorgänge keinen wahren Einblick erhalten, ohne daß diese Oberflächen, mindestens annäherungsweise, bestimmt sind.

Einen Versuch in dieser Richtung hat vor längerer Zeit Mall (1887) gemacht, aber man kann nicht leugnen, daß seine Schätzungen ziemlich summarisch und seine Ergebnisse nur Annäherungswerte sind.

Mall hat im Hundedünndarm 16 Zotten pro Quadratmillimeter gefunden. Diese sind ungefähr zylindrisch, 0,5—0,6 mm

hoch und 0,2—0,25 mm breit. Ich schätze die Oberfläche jeder Zotte auf ungefähr 0,43 qmm.

Wie Mall beschreibt, tritt in jede Zotte eine kleine Arterie und läuft stracks bis oben zur Spitze; dort zerteilt sie sich plötzlich in 15—20 Capillaren, die längs der inneren Oberfläche des Epithels herabziehen und dabei ein engmaschiges Netzwerk bilden (Abb. 5). Der mittlere Durchmesser der einzelnen Capillaren wird mit 8 μ angegeben. An einem gewissen Punkt, in drittel bis halber Zottenhöhe, wird ein Teil des Capillarblutes von Venen aufgenommen, aber das capillare Netzwerk erstreckt sich noch weiter abwärts mit dem Unterschied, daß es nun weniger Capillaren sind mit einem mittleren Durchmesser von nur 5 μ.

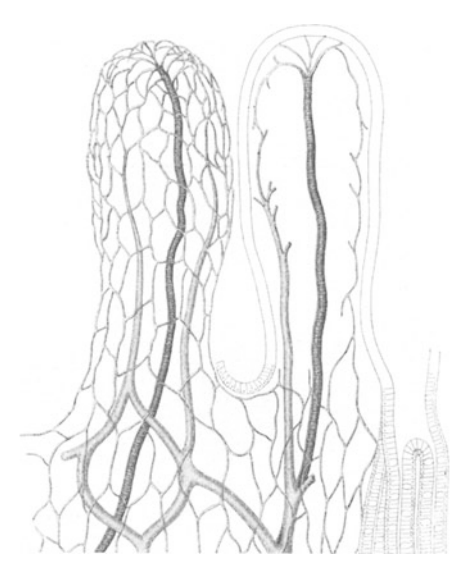


Abb. 5. Zotten aus dem Hundedünndarm. Höhe ungefähr 0,5 mm. (Nach Mall.)

Nach Mall läßt sich das Capillarsystem in den oberen zwei Dritteln der Zotte darstellen durch 30 parallele, 0,4 mm lange und 8 μ breite Röhrchen, im unteren Drittel durch 15 0,2 mm lange und 5 μ breite Röhrchen. Aus diesen Werten ergibt sich als gesamte Capillaroberfläche in jeder Zotte 0,35 qmm oder 82% der Epitheloberfläche.

Für jedes Quadratmillimeter der inneren Oberfläche des Darms finden wir eine Epitheloberfläche der Zotten von 7 qmm und eine Capillaroberfläche von 5,6 qmm.

In meinem Laboratorium hat Dr. Vimtrup die quantitative Anatomie des absorbierenden Systems im Kaninchendarm zu untersuchen angefangen. Seine Ergebnisse sollen später in ihren Einzelheiten veröffentlicht werden, und ich gebe hier nur die Messungen für eine einzelne Zotte des Duodenum, die Abb. 6 zeigt. Wie auf dem Bilde zu sehen, sind die Zotten in diesem

Teil des Kaninchendarms nicht zylindrisch, sondern haben einen elliptischen Querschnitt. Das Capillarsystem ist im Vergleich zu dem, das Mall beschrieben hat, sehr unregelmäßig. Die Zuleitung übernehmen 3 kleine Arterien, die Ableitung in der Hauptsache 2 Venen.

Die größeren Gefäße verlaufen in einiger Entfernung von der Epitheloberfläche, aber, was vom physiologischen Standpunkt recht bedeutungsvoll erscheint, die Capillaren sind fast alle sozusagen an die Basis der Epithelzellen angekittet.

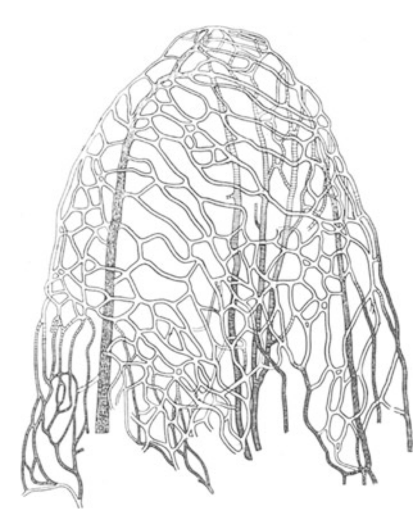


Abb. 6. Zotte aus dem Kaninchendünndarm mit dem Capillarnetz einer Seite; 68fache Vergrößerung.

Auf einer Zeichnung im großen Maßstab, auf der nur die Capillaren einer Zottenseite durch einfache Striche wiedergegeben sind, läßt sich die gesamte Capillarlänge leicht bestimmen, indem man ein kleines Meßrad an ihnen entlangführt. Auf eine Oberfläche von 0,84 qmm kommt eine gesamte Capillarlänge von 2,47 mm. Als mittlerer Durchmesser jeder Capillare fand sich am injizierten Objekt 12 μ, was eine Gesamtoberfläche von 0,93 qmm oder 109% der Epitheloberfläche ergibt. Multiplizieren wir die Gesamtlänge der Capillaren mit ihrem mittleren Durchmesser statt mit ihrem Umfang, so erhalten wir als Projektion der Capillaren auf die Epitheloberfläche 0,295 qmm oder 34%, was bedeutet, daß ungefähr ein Drittel der Epithelzellen die durch sie hindurchgewanderten Stoffe unmittelbar an die Capillaren abgeben, während zwei Drittel sie zunächst den Intercapillarräumen überliefern.

Die Gesamtoberfläche einer Zotte berechnet sich auf 2,2 qmm mit einer Capillaroberfläche von 2,4 qmm und einer Capillarprojektion von 0,75 qmm. Bei 6—10 (durchschnittlich etwa 8) Zotten pro Quadratmillimeter innere Oberfläche des Duodenum finden

wir pro Quadratmillimeter eine Epitheloberfläche von 17,6 qmm und eine Capillaroberfläche von 19,2 qmm, Werte, die beide über doppelt so groß sind, als jene, die Mall für den Hund gefunden hat.

Eine Anwendung dieser Befunde wird der letzte Vortrag bringen, wo der Mechanismus der Verteilung absorbierter Stoffe zwischen Blut und Lymphe zur Besprechung kommt.

Das Rete mirabile an der Sauerstoffdrüse des Aals.

Zum Schluß beschreibe ich nun noch kurz eine recht eigenartige Anordnung von Capillaren, ein wirkliches Wundernetz, das sich in der Schwimmblase von Fischen findet und die stärkste Entwicklung einer Capillaroberfläche darstellt, die ich kenne.

In der Wand der Schwimmblase der meisten Fische befindet sich eine Sauerstoffdrüse, deren Aufgabe ist, Sauerstoff vom Blut

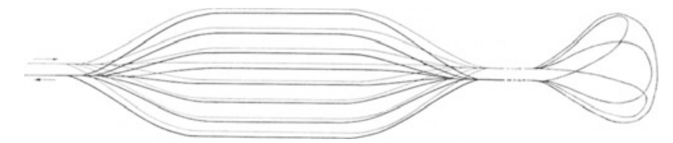


Abb. 7. Schematische Darstellung des Rete mirabile und der Capillarschlingen aus der Schwimmblase des Aals.

aufzunehmen und in die Schwimmblase zu sezernieren, wo der Sauerstoffdruck sehr hoch werden kann. Zwischen den Gefäßen der Sauerstoffdrüse und dem allgemeinen Kreislauf ist das Organ, von dem ich jetzt spreche, eingeschaltet. Seine Gestalt ist sehr wechselnd, aber seine wesentliche Struktur ist überall die gleiche. Meine Beschreibung bezieht sich im besonderen auf das Organ des Aals und wird durch die schematische Abb. 7 veranschaulicht. Die Arterie, welche die Drüse versorgt, zerteilt sich in einem gewissen Punkt in viele Zweige, die weiterhin sich in eine enorme Zahl paralleler Capillaren verästeln. Diese Capillaren laufen eine Strecke lang als gerade Röhrchen, vereinigen sich dann plötzlich wieder und bilden eine Arterie, die zur Drüse geht. Dort versorgt sie ein gewöhnliches Netzwerk von Arteriolen, Capillaren, Venchen und Venen, die schließlich in eine oder einige wenige Venen sich vereinigen, welche zum distalen Ende des Arteriennetzes zurückläuft. Auch diese Vene zerteilt sich ganz wie die Arterie

in gerade parallele Capillaren, welche mit erstaunlicher Regelmäßigkeit zwischen den arteriellen Capillaren eingeordnet sind und schließlich am proximalen Ende des Rete zu einer einzigen Vene zusammenlaufen.

Eröffnet man die Gefäße zwischen Drüse und Rete und führt in die proximale Arterie und Vene Kanülen ein, so kann man leicht das Rete mit zwei verschieden gefärbten Gelatineflüssigkeiten injizieren und Präparate erhalten, die, passend in mikroskopische Schnitte zerlegt, Bilder wie das nebenstehende geben. Die arteriellen Capillaren sind grau, die venösen schwarz, und Sie sehen, wie jede venöse Capillare regelmäßig umgeben ist von mehreren arteriellen Capillaren, die etwas enger sind.

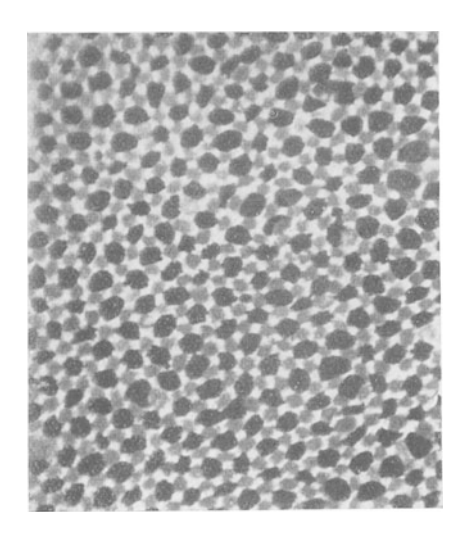


Abb. 8. Querschnitt des Rete mirabile aus der Schwimmblase des Aals. Arterielle Capillaren grau, venöse Capillaren schwarz.

Zählungen und Messungen haben folgende Befunde im Fall eines mittelgroßen Aales ergeben. Es bestanden zwei parallele Netze, deren jedes im Querschnitt einen Bezirk von 8 qmm einnahm, während die Capillaren, aus denen es zusammengesetzt war, eine Länge von 4 mm hatten, eine recht beträchtliche Länge, wenn man daran denkt, daß die Muskelcapillaren, die sonst zu den längsten gehören, selten länger als $^1/_2$ mm sind. Das Gesamtvolumen der beiden Capillarsysteme beträgt daher nur 64 cmm.

Welche Oberflächen werden nun wohl in einem Volumen von 64 cmm, der Größe eines Wassertropfens, unterzubringen sein?

Da die Capillaren mit der größten Regelmäßigkeit über das Gebiet verteilt sind, habe ich sie nur in zwei benachbarten kleinen, 0,33 mm langen und 0,033 mm breiten Rechtecken zu zählen brauchen. Im einen fand ich 60 venöse und 77 arterielle, im an-

dern 60 venöse und 81 arterielle Capillaren, was zusammen 120 venöse und 158 arterielle Capillaren in einem Bezirk von 0,0218 qmm oder pro Quadratmillimeter des Querschnitts 5500 venöse und 7250 arterielle Capillaren gibt. Für beide Organe im ganzen macht das 88 000 venöse und 11 600 arterielle Capillaren, denen eine Länge von 352 und 464 m zukommt.

In einem andern Bezirk wurden die Capillaren mittels eines Zeichenprismas bei starker Vergrößerung gezeichnet, um das Verhältnis zwischen den Querschnitten der venösen und arteriellen Capillaren und des Zwischengewebes einschließlich Capillarwänden zu bestimmen. Der so gemessene Bezirk war nur 0,00386 qmm groß. Er enthielt 21 venöse Capillaren, die eine Fläche von 0,00149 qmm oder 38,6% des ganzen Bezirks einnahmen, und 34 arterielle mit einer Fläche von 0,00108 qmm oder 28,1%. Für das Zwischengewebe berechnet sich gerade 33,3% des ganzen. Auf Grund der vorher angeführten Zählungen wären in dem Bezirk 21 venöse und 28 arterielle Capillaren enthalten, eine recht befriedigende Übereinstimmung.

Wenn wir mit der Durchschnittszahl dividieren, finden wir 71 und 39 μ^2 als mittlere Querschnittsfläche einer venösen bzw. arteriellen Capillare. Nehmen wir diese Querschnitte als Kreise, was, wie Sie sehen, nicht ganz richtig ist, so finden wir für den Durchmesser 9,5 bzw. 7,1 μ und für den Umfang (mit einer Korrektur, da es keine Kreise sind) 30 bzw. 22,5 μ. Multiplizieren wir diese Werte mit den zugehörigen Längen, so kommen wir zu dem bemerkenswerten Ergebnis, daß die venösen und arteriellen Capillaroberflächen in diesen Organen gleich sind, nämlich 106 bzw. 105 qcm, während das Gesamtvolumen der venösen Capillaren etwa 25 und das der arteriellen etwa 18 cmm beträgt.

Eine Anregung, quantitative Anatomie zu treiben.

Die soeben angeführten Messungen und Schätzungen wurden unternommen, weil sie für die physiologischen Untersuchungen, die in meinem Laboratorium ausgeführt oder geplant wurden, unmittelbar erforderlich waren. Aber sie sind sämtlich roh und nicht sehr genau, da die Arbeit ganz außerhalb unserer gewohnten Beschäftigung lag und wir nicht weiter gehen mochten, als gerade für unsere nächsten Zwecke nötig. Doch, wie ich glaube, wird

sich das Feld der quantitativen Anatomie, ernsthaft von zuständiger anatomischer Seite in Angriff genommen, als reich und fruchtbar erweisen.

Viele Bestimmungen von Gefäß- und Drüsenoberflächen sind dringend erwünscht als Grundlage für quantitative physiologische Arbeiten. Zum Beispiel erwähne ich nur die Oberflächen der Glomeruli und Tubuli in der Niere, die wirksamen Oberflächen verschiedener Drüsen und die Dimensionen und Zahlen der Sarkomeren in Muskelfasern. Ganz abgesehen aber von den Bedürfnissen der Physiologie kann ich nur meinen, daß quantitative Anatomie schon um ihrer selbst willen ein sehr anziehendes Thema sein muß, besonders wenn sie als vergleichende Wissenschaft betrieben wird. In einer 13 g schweren Katzenniere haben Miller und Carlton (1895) 16 000 Glomeruli gezählt. In einer 34,5 g schweren Hundeniere fand Brodie (1914) 142 000 Glomeruli. Ich habe in keiner der Schätzungen irgendeinen Fehler finden können, und mir wenigstens läge viel daran, zu wissen, wieso solch gewaltiger Unterschied möglich ist und was er bedeutet.

Zweiter Vortrag.

Die unabhängige Contractilität der Capillaren.

Im ersten Vortrag beschrieb ich die bewundernswerte Anordnung der Capillaren und versuchte klar zu machen, welche gewaltige Oberflächen dadurch für den Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben zur Verfügung gestellt werden. Ganz kurz deutete ich schon die Frage an, vor die wir jetzt gestellt sind: Angenommen, daß diese für den Austausch zur Verfügung stehenden Einrichtungen nötig und gerade ausreichend sind, um den Bedarf eines Organs zu decken, wenn es in maximalem Betrag Arbeit leistet, wie kann dann ein verschwenderischer Überfluß verhindert werden, wenn das Organ vollkommen oder verhältnismäßig ruht?

Die übliche Meinung über den Capillarkreislauf war, mindestens bis vor einigen Jahren, daß die Capillaren nur passiv sind, daß Blut beständig durch sie alle hindurchfließt mit Geschwindigkeiten, die durch den Zustand von Zusammenziehung oder Erweiterung der entsprechenden Arteriolen bestimmt sind, und daß die Erweiterung einer Arteriole eine Steigerung des Druckes in den entsprechenden Capillaren hervorbringt, die passiv gedehnt werden, um sich wieder durch ihre eigene Elastizität zusammenzuziehen, wenn der Druck vermindert wird. Durch den wechselnden Widerstand in den Arterien und Arteriolen kann die Blutzufuhr zu einem Organ zweifellos in Übereinstimmung mit seinen Bedürfnissen reguliert werden, aber eine Strömungsbeschleunigung muß dabei immer mit einer entsprechenden Zunahme des Capillardruckes einhergehen, und wenn der Bedarf klein ist, würde die dauernd vorhandene Blutmenge in einem großen Teil der Capillaren keinem nützlichen Zwecke dienen. Eine viel wirksamere Verteilung würde sich augenscheinlich ergeben, wenn die Capillaren selbst contractil wären, wenn im ruhenden Organ nur eine beschränkte Anzahl von Capillaren, in passenden regelmäßigen Abständen verteilt, zum Zutritt des Blutes und zur Herstellung

der für den Stoffaustausch nötigen Oberfläche offengehalten wären. Dieser hypothetische Gedanke war für mich persönlich Ausgangspunkt und Leitmotiv für die experimentelle Untersuchung der Capillarcontractilität. Da ich jedoch keineswegs der erste war, der die unabhängige Contractilität der Capillaren entdeckte oder auch nur bewies, wird es der passendste Weg sein, die Beweise in der Reihenfolge ihrer Veröffentlichung anzuführen.

Ältere Versuche über Capillarcontractilität.

Bei seiner Arbeit über die Frage der experimentell an der Schwimmhaut des Frosches hervorgebrachten Entzündung beobachtete Lister (1858), daß Capillaren mächtig erweitert werden konnten, aber er spricht mit Bestimmtheit aus, daß nach seiner Meinung die Erweiterung durch den gesteigerten Druck zustande kommt, der auf ihre Wandungen durch die Erweiterung der Arterien ausgeübt wird, und der erste, der, soviel ich habe ausfindig

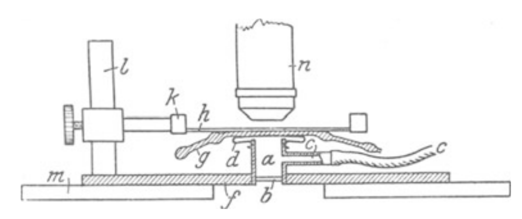


Abb. 9. Roy und Browns Apparat zur Messung des Capillardrucks.

machen können, eine unabhängige Contractilität der Capillaren aussprach, war Stricker (1865), der an der ausgeschnittenen Nickhaut des Frosches arbeitete und an ihr unregelmäßige spontane Zusammenziehungen und Erschlaffungen einzelner Capillaren erblickte. Er versuchte auch Kontraktionen durch passende Reize hervorzurufen, was ihm aber nur in sehr seltenen Fällen gelang. Da die Nickhaut ausgeschnitten war, konnte der Blutdruck nichts mit den beobachteten Bewegungen zu tun haben, anderseits aber konnte die scheinbare Launischkeit der Bewegungen und der Umstand, daß die Bedingungen, unter denen sie zur Beobachtung kamen, nicht als physiologisch anzusehen waren, kein rechtes Vertrauen einflößen. Seine Befunde wurden von mehreren Autoren bestritten (Cohnheim 1867), von andern zwar bestätigt und etwas erweitert, aber doch kam kein bestimmter Beweis zum Vorschein bis zur Veröffentlichung der schönen Untersuchungen

von Roy und Graham Brown (1879). Diese Autoren konstruierten den sinnreichen Apparat, den Abb. 9 zeigt, um auf ein durchscheinendes Gewebe wie die Froschschwimmhaut einen Druck auszuüben und dadurch den Blutdruck in den Gefäßen jenes Gewebes zu messen. Der Apparat besteht aus einer Kammer (*a*), die unten durch eine Glasplatte (*b*) und oben durch eine zarte und sehr nachgiebige, aber unelastische Membran (*d*) verschlossen ist. Der Luftdruck innerhalb der Kammer läßt sich mittels der Röhre (*c*) auf jede gewünschte Höhe steigern und durch einen passenden Manometer messen. Das durchscheinende Gewebe wird zur Untersuchung oben auf die Membran gebracht und gegen das sorgfältig justierte Deckglas (*h*) gedrückt.

Bei ihren Versuchen mit dem Apparat fanden Roy und Brown, wie zu erwarten war, daß der Druck, der gerade hinreichte, um eine Capillare zum Zusammenfallen zu bringen, oft für die unmittelbar benachbarten Capillaren nicht ausreichte, aber sie beobachteten außerdem, daß die Druckverhältnisse immerzu wechselten. „Wenn wir beispielsweise einen curarisierten Frosch nehmen und zunächst den Druckapparat in der beschriebenen Weise anbringen und Lage und Beziehung der verschiedenen Capillaren, die im mikroskopischen Gesichtsfeld zu sehen sind, roh skizzieren und dann in unserer Zeichnung die Reihenfolge angeben, in der die Capillaren bei allmählicher Steigerung des extracapillaren Druckes aufhören, rote Blutkörperchen durchzulassen — wenn wir das getan haben, nun den Druck, dem der Gewebsteil unterworfen ist, auf Null herabsetzen und, nachdem wir alles für, sagen wir, eine halbe Stunde unberührt gelassen haben, wiederum die Reihenfolge feststellen, in der die Capillargefäße des gleichen Teils bei langsamer Zunahme des ausgeübten Drucks undurchgängig werden, so finden wir in der Regel einen mehr oder weniger deutlich ausgesprochenen Unterschied in dieser Hinsicht zwischen den beiden Beobachtungen. Gelegentlich findet sich, daß jene Capillargefäße, die sich bei der einen Beobachtung schon bei verhältnismäßig niedrigem Außendruck schlossen, bei der anderen Beobachtung gerade diejenigen sind, welche am längsten für den Blutfluß durchgängig bleiben; und zwar, obgleich jede erdenkliche Vorkehrung getroffen ist, um das Unverändertbleiben der Bedingungen zu sichern.“ Diesen Wechsel erklären sie richtig als spontane Kaliberschwankungen der einzelnen Capillaren und haben in einigen

Fällen diese Schwankungen unmittelbar messen können. Weiter finden sie, daß ein extracapillarer Druck, der gerade noch nicht ausreicht, um eine Capillare zum völligen Kollabieren zu bringen, keinen nennenswerten Einfluß auf ihren Durchmesser hat; das heißt, die dadurch veranlaßte Schrumpfung beträgt höchstens 15%, woraus hervorgeht, daß eine elastische Dehnung durch Binnendruck an den Bedingungen, die den Capillardurchmesser bestimmen, nur einen verhältnismäßig unbedeutenden Anteil haben. Noch deutlicher kommt das zum Ausdruck durch den Umstand, daß eine plötzliche Verminderung des Innendrucks auf ungefähr Null keine nennenswerte Zusammenziehung normaler oder sogar ungewöhnlich erweiterter Capillaren zur Folge hat.

Während der späteren Jahre des neunzehnten Jahrhunderts wurde die Lehre von der unabhängigen Capillarcontractilität, soweit ich festzustellen in der Lage gewesen bin, stillschweigend oder ausgesprochenermaßen von vielen Pathologen und Klinikern angenommen, die sicherlich sehr oft Fällen von Hyperämie gegenüberstehen, welche auf Grund irgendeiner anderen Theorie, vorsichtig ausgedrückt, schwer verständlich sind; aber die allgemeine Haltung der Physiologen, die über Kreislaufsfragen mittels Blutdruck-, plethysmographischer und anderer Methoden arbeiteten, war während derselben Zeit recht skeptisch und blieb auch so trotz des neuen und meines Erachtens bündigen Beweises, den Steinach und Kahn (1903) für das Thema zutage brachten.

Steinach und Kahn untersuchten wiederum ausgeschnittenes Gewebe, die Nickhaut und andere Häute vom Frosch und das Netz junger Katzen. Durch geeignete elektrische Reizung waren sie imstande, Kontraktionen echter Capillaren in allen diesen Geweben herbeizuführen. Die Kontraktionen waren zuweilen scharf lokalisiert, zuweilen dehnten sie sich über lange Strecken aus. Durch Veränderung der Reizintensität konnten sie den Grad der Kontraktion von eben erkennbarer Verengerung zu völligem Verschluß der Capillare abstufen. Wie sie fanden, wirkten die Reize nach einer Latenzzeit von einigen Sekunden, erweiterten sich die zusammengezogenen Capillaren langsam nach dem Aufhören der Reizung und konnte dieselbe Capillare wiederholt bis zu 10- oder sogar 20 mal zur Zusammenziehung gebracht werden.

Wenn die Nervenverbindung der Nickhaut mit dem Körper unversehrt gelassen und nur ihre natürliche Zirkulation aufgehoben

war, konnten sie auch durch Reizung des dorsalen Sympathicus Kontraktionen herbeiführen. In dem Falle war die Latenzzeit verlängert und reagierten die Capillaren erst, nachdem die Arterien vom selben Reiz zur Zusammenziehung gebracht waren.

Es erscheint einigermaßen seltsam, daß die Experimente von Steinach und Kahn kein lebhaftes Interesse an der Physiologie der Capillaren erweckten und im ganzen bei den Physiologen unbeachtet blieben, obgleich ihre Befunde in einem physiologischen Lehrbuch von Ruf, nämlich Tigerstedts Lehrbuch der Physiologie aufgenommen wurden.

In den folgenden Jahren bis 1917 sind Änderungen im Durchmesser der Capillaren, die vom arteriellen Blutdruck unabhängig erscheinen, von einigen Autoren beobachtet und beschrieben, aber die wirkliche Bedeutung der beobachteten Tatsachen wurde in der Regel nicht erfaßt[1]), und im allgemeinen sind die Fehlerquellen, die bei der mikroskopischen Beobachtung der Capillaren unterlaufen, nicht berücksichtigt oder nicht genügend ausgeschlossen.

Es wird nützlich sein, wenn wir hier bis zu einem gewissen Grade die Ergebnisse späterer Arbeit vorwegnehmen und kurz die hauptsächlichsten Fehler erörtern, welche die Befunde bei direkter mikroskopischer Beobachtung der Capillaren beeinträchtigen können.

Bei Anwendung schwach vergrößernder Objekte ist es im allgemeinen schwierig und oft unmöglich, die Capillarwandungen unmittelbar zu beobachten. Was man sieht, ist der Strom der Blutkörperchen, und es ist schwer, den Gedanken festzuhalten, daß diese nicht immer die gesamte Lichtung des Kanals einnehmen, sondern in einem Axialstrom laufen können, wie es meistenteils in Arteriolen und Venchen der Fall ist. Wenn sich die Strömungsgeschwindigkeit ändert, was unabhängig vom Kontraktionszustand der in Frage stehenden Capillare geschehen kann, so kann sich infolgedessen auch die Form der Strömung ändern und in einer sehr überzeugenden Weise eine Änderung des Durchmessers vortäuschen.

Wenn aus den Capillaren im mikroskopischen Gesichtsfeld die Blutkörperchen verschwinden, entsteht der Eindruck — und ihm

[1]) Auf die Versuche eines einzelnen Autors aus dieser Zeit, Heubner (1907), kommen wir in einem folgenden Vortrag zu sprechen.

ist schwer zu widerstehen, selbst wenn die Capillarwände deutlich zu sehen sind —, daß eine Kontraktion stattgefunden habe. Eine Verminderung in der Zahl der Blutkörperchen, die so weit gehen kann, daß sie aus einem bestimmten Capillarfeld ganz weggewaschen sind, wird oft durch einen Vorgang herbeigeführt, den ich als Leerwaschen („plasma skimming", wörtlich: Abrahmen des Plasmas) bezeichnet habe. Wenn ein Teil einer kleinen Arterie, die von einem größeren Gefäß abzweigt, zum Zusammenziehen gebracht wird, ohne daß die Kontraktion vollständig ist, wie die schematische Abb. 10 zeigt, so kann der sie durchfließende Blutstrom scheinbar ganz aufhören, und gleichzeitig werden die Blutkörperchen aus den entsprechenden Capillaren ausgewaschen. Dies rührt her von der Verteilung der Blutbestandteile in den größeren Arterien, die den bekannten Achsenstrom der Blutkörperchen zeigt mit einer Randzone hellen Plasmas. Wenn die Strömung im Arterienzweig durch die Kontraktion hinreichend verringert ist, wird dadurch das Plasma aus der Randzone einfach abgeschöpft. Unter günstigen Umständen kann man beobachten, wie sich die Blutkörperchensäule bei jedem Pulsschlag in die Mündung der Seitenarterie vorwölbt und gleich darauf wieder zurückzieht unter Hinterlassung nur weniger Blutkörperchen, die sich losgelöst haben und rasch durch die zusammengezogene Arterienstrecke entlanggetrieben werden. Ein Leerwaschen kann natürlich bis zu jedem Zwischenstadium zwischen klarem Plasma und Blut mit normaler Blutkörperchenzahl stattfinden, und im weiteren Verlauf der Hauptarterie muß die Blutkörperchenzahl in entsprechendem Grade ansteigen. In ausgesprochenen Fällen kann es, wie gesagt, eine bedenkliche Fehlerquelle bei den Beobachtungen über Capillarcontractilität bedeuten. In geringerem Grade kommt es wahrscheinlich sehr oft in allen den Organen vor, wo die Arteriolen häufige „spontane" Durchmesserschwankungen zeigen, und ist wohl für viele Unregelmäßigkeiten in den Blutkörperchenzahlen verantwortlich, die bei Zählungen an „capillarem" Blut beobachtet sind.

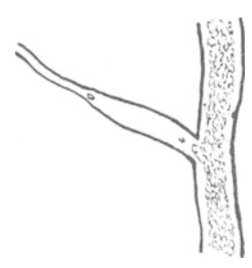


Abb. 10. Leerlaufen durch Kontraktion eines Arterienastes.

Die neuesten Untersuchungen über Capillarcontractilität.

1914 und 1917 veröffentlichte Ebbecke seine Arbeit über die lokale vasomotorische Reaktion der Haut und inneren Organe, das Ergebnis mehrjähriger sorgfältiger Beobachtungen und Versuche und tiefgründigen Denkens, und diese Veröffentlichung bedeutet den Anfang einer neuen Epoche im Studium der Capillaren, weil er der erste war, der die volle Bedeutung der ans Licht gebrachten Tatsachen klar erkannte. Ebbeckes Arbeit enthält eine Fülle von Mitteilungen, und ich werde im Laufe dieser Vorträge noch oft darauf zu sprechen kommen, aber einstweilen geht uns nur an, was die Unabhängigkeit der Capillarreaktionen von den Arterienreaktionen beweist.

Ebbecke beschreibt folgenden Versuch an Fröschen, die curarisiert und feuchtgehalten wurden, während die Schwimmhaut eines Fußes ausgespannt und einer langsamen, in ihrer Geschwindigkeit beliebig zu variierenden Austrocknung ausgesetzt war. Wie er findet, ist zuerst der Kreislauf sehr langsam, die Arterien sind eng und viele Capillaren völlig verschlossen, während andere nur von Zeit zu Zeit ein einzelnes rotes Blutkörperchen hindurch lassen. Während der ersten halben Stunde erweitern sich die Arterien, eine Anzahl neuer Capillaren erscheinen, und der Blutstrom wird in allen Gefäßen sehr rasch. So weit könnten die Beobachtungen zugunsten der Ansicht aufgefaßt werden, daß die Capillaren passiv durch den Blutdruck gedehnt werden, aber in diesem Stadium fangen die Arterien an, sich wieder zusammenzuziehen und werden allmählich sehr eng, während die Capillaren mehr und mehr erweitert werden und die Zahl der sichtbaren Capillaren weiter zunimmt, bis es schließlich 3—4mal soviel sind wie im Anfang. Diese Eröffnung und Erweiterung muß natürlich von dem inneren Capillardruck unabhängig sein, der zu dieser Zeit sehr niedrig ist.

Ebbecke weist auf die Tatsache hin, daß die Röte oder Blässe der menschlichen Haut abhängt von der Blutmenge, die in den Hautcapillaren und Venchen *vorhanden* ist, das heißt, von ihrem Zustand der Erweiterung oder Zusammenziehung, während die Temperatur der Haut hauptsächlich von der Geschwindigkeit abhängt, mit der das Blut durch die Haut fließt. Weiter zeigt er, daß die Haut der Hand zum Beispiel sehr warm sein kann, ohne

rot zu sein, während die Wirkung der Kälte einen Zustand ausgesprochener Hyperämie hervorrufen kann, der durch eine bläuliche Färbung gekennzeichnet ist, was bedeutet, daß das Blut so langsam fließt, daß sein Sauerstoff in ungewöhnlichem Maße aufgebraucht wird. Ebbecke zieht daraus den Schluß, daß wir in der warmen blassen Hand erweiterte Arterien und Arteriolen ohne erweiterte Capillaren haben und daß in der kalten bläulichen Hand die Arterien stark kontrahiert und die Capillaren (und Venchen) erweitert sind.

1917 wurde auch von Cotton, Slade und Lewis eine Arbeit veröffentlicht, in der wichtige Tatsachen vorgebracht werden, um zu zeigen, daß die Capillaren der menschlichen Haut imstande sind, unabhängig von den Arteriolen sich zu verengen und zu erweitern. Diese Autoren haben den Dermographismus der menschlichen Haut untersucht, von dem ich später im Lauf der Vorträge noch mehr zu sagen haben werde.

Ein leichter Strich über die Haut mit einer stumpfen Spitze bringt bei den meisten Individuen einen weißen Streifen hervor, während ein starker Strich einen roten Streifen bewirkt, der von weißem Saum eingefaßt sein kann. Diese Reaktionen finden nach einer Latenzzeit von mehreren Sekunden statt, erreichen ihr Maximum in einer halben Minute oder mehr und schwinden nach mehreren Minuten, ihre Ränder sind sehr scharf und entsprechen genau dem unmittelbar gereizten Bezirk. Cotton, Slade und Lewis sind der Meinung, daß die scharfe Begrenzung der weißen und roten Streifen für ihre Entstehung durch Capillarreaktionen spricht, da Reaktionen der Arteriolen eine unregelmäßige Grenzlinie ergeben müßten, aber die in meinem ersten Vortrag gegebene Beschreibung des Gefäßsystems der Haut zeigt, daß die Maschen der Arteriolen und Venchen klein genug sind, um solchen Schluß unhaltbar zu machen.

Jedoch haben sie einen sehr klaren Beweis gewonnen durch Untersuchung der Reaktionen nach plötzlichem Abschnüren der Blutzufuhr zu einem Arm, indem sie in einer Sphygmomanometermanschette den Druck weit genug über den arteriellen hinaus steigerten. Auch nachdem das Blut völlig stagnierte, gelang es ihnen noch, ganz deutliche Reaktionen nach der gewöhnlichen Latenzzeit zu erhalten, und sie behaupten mit Recht, daß in diesem Falle gerade die Gefäße, die durch ihren Blutgehalt für die Farbe

der Haut maßgebend sind, sich zusammengezogen oder erweitert haben müssen. Ohne Zweifel sind diese Gefäße die Capillaren und Venchen.

Sie vergleichen den weißen Fleck nach sanftem Streichen mit dem mechanisch durch sanften Druck bewirkten Erblassen. Das letztere fängt an, sich zu verwischen, sobald der Druck nachläßt, und verschwindet völlig in wenigen Sekunden, weil von allen Seiten in die offenen Capillaren das Blut hineinläuft. Das erstere entwickelt sich nach dem Streichen und hält eine verhältnismäßig lange Zeit an. Es muß daher dem Blut nicht möglich sein, in die für die Färbung maßgebenden Gefäße zu gelangen: sie müssen aktiv verschlossen sein.

Die Arbeit von Dale und Richards (1918) enthält einen eingehenden und sehr streng analysierten Vergleich zwischen der Wirkung dreier pharmakologischer „Depressor"-Substanzen, der zu dem Schlusse führt, daß eine von ihnen eine Erschlaffung im Tonus der glatten Arterienmuskeln hervorruft, während die anderen beiden Erschlaffung der Capillarwand bewirken müssen. Ich beabsichtige, dem Gedankengang von Dale und Richards in den Einzelheiten zu folgen, nicht nur, weil er ein besonders schönes Beispiel für physiologische Analyse ist, sondern auch, weil er dazu dient, den Fehler klarzustellen, welcher der Einteilung der auf den Kreislauf wirkenden Substanzen in „pressorische" oder „depressorische" anhaftet, ein Punkt, über den ich hernach noch mehr zu sagen haben werde.

Die Analyse nimmt ihren Ausgangspunkt von der Beobachtung, daß bei fleischfressenden Säugetieren verschwindend kleine Dosen von Histamin, Adrenalin oder Acetylcholin bei Injektion in den Blutstrom ein vorübergehendes Absinken des arteriellen Blutdrucks bewirken.

In größeren Dosen hingegen hat Acetylcholin eine reine „depressorische" Wirkung, die einer Arterienerweiterung zuzuschreiben ist, Adrenalin zeigt den bekannten „pressorischen" Erfolg infolge von Arterienkontraktion, und Histamin führt bei den Tieren, die für seine Wirkung empfänglich sind, zu dem charakteristischen Symptom des Schocks. Dale und Richards zeigen zunächst durch Messung der Latenzzeit zwischen dem Augenblick der Injektion einer kleinen Histamindosis und dem Beginn der Blutdrucksenkung, daß dieses Gift wie die anderen hauptsächlich

auf die peripheren Gefäße des Körperkreislaufs wirkt, da die Latenzzeit viel kürzer ist, wenn die Injektion in die Aorta, als wenn sie in die Cava oder Pfortader vorgenommen wird. Weiter gehen sie daran, die Wirkung kleiner Substanzmengen zu untersuchen mittels gleichzeitiger Aufzeichnung des arteriellen Blutdrucks und der plethysmographischen Volumschwankungen ausgewählter Teile, gewöhnlich eines Hinterbeins. Bei Tieren mit unversehrten Nerven finden sie, daß Acetylcholin immer Erweiterung hervorruft, während die anderen beiden Gifte bald Erweiterung, bald Zusammenziehung bewirken. Werden die Nerven des Beines durchschnitten, so erfolgt eine Volumenzunahme, die, mindestens in der Hauptsache, auf einer Erweiterung der Arterien beruht, und wenn nun unter diesen Bedingungen die drei

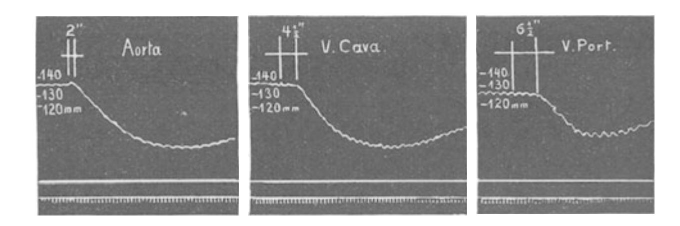


Abb. 11. Wirkung einer Histamininjektion (0,01 mg) in die Aorta, V. cava oder V. portae. (Nach Dale und Richards.)

Substanzen geprüft werden, ist der gefäßerweiternde Effekt von Acetylcholin vermindert, während nach Histamin oder Adrenalin immer eine erhebliche Erweiterungsreaktion eintritt, wie das Beispiel der Abb. 12 zeigt. Wenn sich nach vollkommener Degeneration der Beinnerven der arterielle Tonus wiederhergestellt hat, geben die drei Drogen sämtlich deutliche Gefäßerweiterung. Wenn ein Bein, und vorzugsweise ein entnervtes Bein, auf dessen Erweiterungsreaktion bei Injection einer der Substanzen man mit Sicherheit rechnen kann, durch Verschluß der Gefäße anämisch gemacht wird, so stellt sich nach Freigabe des Blutzuflusses eine starke Volumzunahme ein. In diesem Stadium ist das Absinken des allgemeinen Blutdruckes nach Histamin oder Acetylcholin begleitet von einer passiven Abnahme des Beinvolumens. Die normalen dilatatorischen Wirkungen kehren wieder, wenn das geschwollene Glied schrumpft, aber mit verschiedener Geschwin-

digkeit für die verschiedenen Substanzen; so läßt sich ein Stadium finden, in dem Acetylcholin Erweiterung, Histamin aber, entsprechend dem fallenden Blutdruck, passive Zusammenziehung bewirkt. Alle diese Tatsachen führen zu dem Schluß, daß zwar Acetylcholin, wie schon vorher bekannt, durch Erschlaffung des arteriellen Tonus wirkt, der erweiternde Erfolg von Histamin und Adrenalin aber in einem anderen Teil des Kreislaufsystems und wahrscheinlich in den Capillaren zu lokalisieren ist.

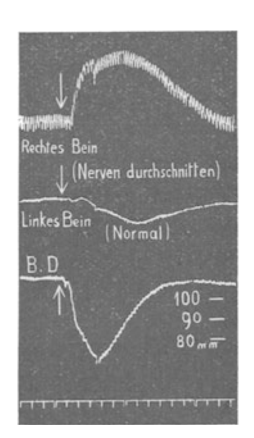


Abb. 12. Wirkung von 0,01 mg Histamin. Volumkurven eines Beines mit durchschnittenen Nerven und eines normalen Beines. Blutdruck. Zeitmarkierung 10 Sek. (Nach Dale und Richards.)

Dieser Schluß wird durch eine Reihe von Durchspülungsversuchen gestützt. Wie sich herausstellte, läßt sich zwar die erweiternde Wirkung des Acetylcholins leicht plethysmographisch an einem mit Sauerstoff-Gummi-Ringer durchspülten Bein zeigen, solange die Arterien ihren Tonus behalten, und geht mit starker Zunahme der Ausflußmenge aus dem durchspülten Glied einher, dagegen kommt es zu einer erweiternden Wirkung des Histamins nur, wenn für eine ausreichende Sauerstoffzufuhr gesorgt ist durch Hinzufügen roter Blutkörperchen zur Durchspülungsflüssigkeit, und wenn in ihr genügend Adrenalin enthalten ist (in einer Konzentration von $1 : 10^6$ bis $1 : 10^7$). Unter solchen Bedingungen geht eine starke Volumzunahme des durchspülten Gliedes mit einer kleinen Zunahme der Ausflußmenge einher.

Besondere Durchspülungsversuche an einem Präparat der Art. mesenteria superior mit allen Verzweigungen bis zu der Stelle, wo sie in den Darm eintreten, zeigten einwandfrei, daß der Erfolg des Histamins an den Arterien unter allen Umständen eine Zusammenziehung war, welche die Ausflußgeschwindigkeit herabsetzte.

Der aus diesen Durchspülungsversuchen gezogene Schluß ist wiederum, daß die erweiternde Wirkung des Histamins jenseits der Arterien auf die Capillaren ausgeübt sein muß und nur ausgeübt werden kann, wenn der Tonus dieser Gefäße durch eine

genügende Sauerstoffzufuhr und durch die Gegenwart einer tonisierenden Substanz wie Adrenalin in passender Konzentration aufrecht erhalten wird.

Dale und Richards stützen ihren Schluß durch eine noch unmittelbarer beweisende, interessante und wichtige Tatsache. An Katzen mit unpigmentierten Füßen haben sie beobachtet, daß die Zehenballen am entnervten Bein deutlich wärmer, aber gleichzeitig blasser werden als die Ballen am normalen Fuß. Indem sie jeden Fuß in 10 ccm kaltes Wasser tauchten und die Zunahme der Wassertemperatur ablasen, haben sie einwandfrei gezeigt, daß der Blutfluß durch das entnervte Bein rascher ist; die blasse Farbe muß also bedeuten, daß die Capillaren trotz der Druckzunahme zusammengezogen sind. Bei einer solchen Katze bewirkt 0,01 mg Histamin eine ausgesprochene Rötung (Capillarerweiterung) am entnervten Fuß, während Acetylcholin auf die Farbe keinen deutlichen Einfluß hat.

Wenn ein mit 0,1% Histamin getränkter Wattebausch lokal auf die Oberfläche des Katzenpankreas gebracht wird, wo keine Gefäße vorhanden sind, die groß genug sind, um mit bloßem Auge sichtbar zu sein, so läuft die Stelle in 10—20 Sek. deutlich rot an, ein Zeichen, daß die kleinsten Gefäße erweitert sind.

Dale und Richards sagen ausdrücklich, daß die von ihnen erhobenen Tatsachen keine scharfe Unterscheidung zwischen den eigentlichen Capillaren und den kleinsten Arterien zulassen, und man könnte vielleicht daraus folgern, daß die von ihnen beobachteten Reaktionen Reaktionen der Arteriolen sein könnten; das hieße allerdings, daß sich diese ganz anders verhielten als die größeren Arterienäste, die dem bloßen Auge sichtbar sind.

Mein eigner erster Beitrag zu der Frage der Capillarcontractilität wurde auf Dänisch im Jahre 1918 ungefähr einen Monat nach der Arbeit von Dale und Richards veröffentlicht und erschien etwas später im englischen Journal of Physiology (1919). Die Absicht dabei war, die Hypothese zu prüfen, daß eine Regulierung der Blutzufuhr zu den Muskeln durch das Öffnen und Schließen individueller Capillaren stattfinde. Ich fand, daß es möglich ist, zum mindesten die oberflächlichen Muskelcapillaren sowohl beim Frosch wie bei Säugetieren mit einem Binokularmikroskop zu beobachten, wenn man starkes reflektiertes Licht als Beleuchtungsquelle verwendet. Ruhende Muskeln sind, so

betrachtet, gewöhnlich ganz blaß, und das Mikroskop zeigt nur wenige Capillaren in ziemlich regelmäßigen Abständen. Diese Capillaren sind so eng, daß rote Blutkörperchen nur langsam hindurch können und dabei ihre gewöhnliche Form flacher Scheiben in die länglicher Würstchen ändern. Wird aber der betreffende Muskel durch Reize zu Kontraktionen veranlaßt, so erscheinen nun sehr viele Capillaren, die erweitert sind und in denen die Strömungsgeschwindigkeit erheblich beschleunigt ist. Wenn der Reiz nur wenige Sekunden gedauert hat, so kehrt der Kreislauf in einigen Minuten zum Ruhezustand zurück; die Capillaren werden wieder enger, und die meisten werden ganz leer, während eine kleine Zahl offen bleibt. Da in einer Gruppe von Capillaren, die von derselben Arteriole gespeist sind, sich nicht alle gleich verhalten, so können die Änderungen ersichtlich nicht auf Änderungen des arteriellen Drucks beruhen.

In ruhenden Muskeln des Frosches wurde die mittlere Entfernung zwischen offenen, gleichzeitig im Mikroskop gesehenen Capillaren auf 200—800 μ geschätzt, nach Kontraktionen dagegen konnte die Entfernung bis auf 70 oder 60 μ abnehmen. Am Meerschweinchen konnten durchschnittlich Abstände von etwa 200 μ in der Ruhe beobachtet werden. Schon dadurch, daß die Muskeln der Luft und dem starken Licht ausgesetzt wurden, nahm die Zirkulation jedesmal zu, und oft konnte man die Strömung in einer Capillare nach der andern in Gang kommen sehen.

Man könnte einwenden, daß die eben erwähnten Beobachtungen sich als Erfolg einer Erweiterung nur der Arteriolen erklären ließen, unter der Annahme, daß die Capillarbahnen einen Widerstand von verschiedenem Grade entgegensetzen, daß einige schon durch niedrigen Druck eröffnet werden, während die meisten von denen, die zum Gebiet einer Arteriole gehören, höheren Druck erfordern und nur geöffnet werden, wenn jene Arteriole sich erweitert. Aber eine solche Annahme würde als Konsequenz mit sich bringen, daß die Herabsetzung des Drucks auf 0, wie sie beim Durchschneiden der Arterie geschieht, zur elastischen Kontraktion und Leerung der postulierten Capillaren höheren Drucks führen müsse. Nun aber haben zahlreiche Beobachtungen gezeigt, daß alle Capillaren offen bleiben können, wenn ein Stück eines Muskels nach der Reizung ausgeschnitten wird.

Natürlich konnte die Messung der Entfernungen zwischen offenen Capillaren, am lebenden Objekt vorgenommen, nicht sehr genau sein und ließ sich der Grad von Regelmäßigkeit in ihrer Verteilung nicht hinreichend durch einfache Inspektion bestimmen. Ich hatte daher möglichst eine Methode ausfindig zu machen, mit der man den Zustand der Gefäße in irgendeinem bestimmten Zeitpunkt auch noch nach der Fixierung untersuchen konnte. Dies gelang mir durch Injektion von chinesischer Tusche, die vorher gegen Ringerlösung dialysiert war, um sie mit dem Blut isotonisch zu machen und sie ihrer giftigen Stoffe zu berauben, mit denen das käufliche Präparat versetzt ist. Wenn chinesische Tusche in passender Menge in den Kreislauf eines lebenden anästhesierten Tieres gebracht wird, so mischt sie sich gleichmäßig mit dem Blut, und wenn das Tier nun plötzlich durch Stillegen des Kreislaufs einige Minuten später getötet wird und Präparate von Muskeln und andern Organen angefertigt werden, so zeigen diese die Capillaren, die zu der Zeit offen waren.

An Fröschen fand ich mit dieser Methode, daß zwischen den einzelnen Organen große Unterschiede in der Zahl der offenen Capillaren bestanden. Haut, Leber und Gehirn injizierten sich immer gut und hatten alle oder fast alle Capillaren offen. Die Zunge war in der Regel weiß und fast blutlos, wenn sie nicht vor dem Herausnehmen gereizt war. Der leere Magen und Darm hatten nur wenige offene Capillaren. Die Injektion von Muskeln schwankte, aber bei den meisten ruhenden Muskeln waren nur wenige Capillaren offen, während Muskeln, die vor Stillstand des Kreislaufs tetanisiert waren, beinahe schwarz waren. Zählungen der offenen Capillaren auf derartig vital injizierten Muskelquerschnitten zeigten die recht regelmäßige Verteilung der offenen Capillaren. Bei gereizten Muskeln zählte ich in einem Fall (M. extensor tarsi) 195 Capillaren pro qmm, während der entsprechende ungereizte Muskel des andern Beins so wenig hatte, daß eine genaue Zählung nicht zu erhalten war. Sicher waren es nicht mehr als 5 im Quadratmillimeter. Andere ruhende Muskeln gaben freilich höhere Zahlen, besonders der M. rectus abdominis, der auch bei Betrachtung im lebenden Zustand sich immer gut mit Blut versorgt gezeigt hatte und bei dem drei Zählungen 115, 155 und 180 offene Capillaren im Quadratmillimeter ergaben, also 30 bis 40% der Gesamtzahl. Bei Meerschweinchen zeigten sich erheb-

liche Unterschiede im Grad der Vascularisation verschiedener ruhender Muskeln, wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Zeit, die seit ihrer Tätigkeit vergangen war. Einige dünne Muskeln wurden in frischem Zustand einer vorläufigen Untersuchung unterzogen, indem ohne Benutzung der vertikalen Einstellung mit schwacher Vergrößerung die in einem Gesichtsfeld sichtbaren Capillaren gezählt wurden. Achtet man auf die Lage der Capillaren zu den Teilstrichen des Okularmikrometers, so kann man eine ziemlich gute Vorstellung von der Regelmäßigkeit ihrer Verteilung gewinnen. Ich gebe einige Zahlenbeispiele, wobei die Zahlen die Teilstriche angeben, bei denen sich Capillaren fanden.

Muskel aus der oberen Schicht der Bauchwand: 10, 13, 16, 21, 24, 28, 31, 33, 35, 38, 44, 50, 55, 61, 65, 67, 72, 75, 78. 1 Skalenteil = 21,8 μ.

Größter Abstand 6 Skalenteile, kleinster 2, mittlerer 3,8 = 83 μ.

Zwerchfell: 20, 22, 23, 25, 27, 30, 32, 35, 37, 39, 41, 42, 44, 46, 48, 50, 51, 53, 55, 57, 59, 62, 64, 66, 68, 70, 71, 73, 75, 77, 79, 81. 1 Skalenteil = 8,8 μ.

Größter Abstand 3, kleinster 1, mittlerer 1,96 = 17 μ.

Der erste Muskel war in Ruhe gewesen, aber das Zwerchfell, das ja der Hauptatemmuskel ist, hatte bis zum Tode des Tieres kräftig gearbeitet. Mehrere Zählungen optischer Querschnitte derselben Muskeln, was natürlich eine genauere Methode ist, gaben für den Bauchwandmuskel die Werte 86, 70 und 92 Capillaren im Quadratmillimeter, entsprechend einem Abstand von 125 μ, und für das Zwerchfell 2700, 2550 und 2450, entsprechend einem Abstand von 18 μ.

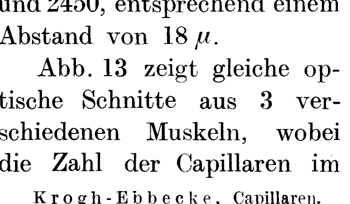


Abb. 13 zeigt gleiche optische Schnitte aus 3 verschiedenen Muskeln, wobei die Zahl der Capillaren im

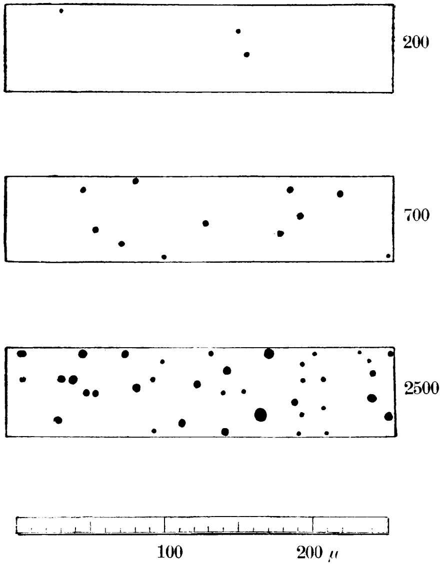


Abb. 13. Präparate aus vital injizierten Muskeln vom Meerschweinchen. Optische Querschnitte.

Quadratmillimeter angegeben ist. Auf der Abbildung sind auch die schätzungsweis bestimmten Durchmesser der Capillaren angegeben, und man achte darauf, daß ihre Größe im arbeitenden Muskel beträchtlich schwankt, während sie im ruhenden Muskel mit 200 offenen Capillaren äußerst eng sind. Beistehende Tabelle

	Frosch, M. sartorius				Meerschweinchen			
	Ruhend		Gereizt		Bauchwand		Zwerchfell	
	7,3	5,2	7,2	7,4	2,2	4,0	4,4	4,2
	3,5	2,4	7,6	7,3	4,1	1,8	4,8	4,0
	2,5	4,1	6,0	8,0	3,0	3,8	7,4	2,8
	10,6	3,6	7,0	4,9	4,2	3,0	8,2	5,8
	2,9	4,3	7,6	4,2	4,5	3,5	3,3	5,4
	4,6	2,1	4,1	6,7	2,7	6,5	6,7	10,4
	5,6	2,7	9,6	6,7	3,7	3,1	2,2	3,5
	5,5	3,3	5,5	10,7	2,9	2,9	4,2	4,6
	4,0	2,9	7,4	5,6	2,8	5,0	4,7	5,5
	4,4	4,0	4,9	7,0	6,8	3,3	3,1	5,4
Durchschnitt	4,3 μ		6,8 μ		3,5 μ		5,0 μ	

gibt eine Anzahl Messungen in Mikromillimetern. Denkt man daran, daß die roten Blutkörperchen vom Frosch durchschnittlich 22 μ lang, 15 μ breit und in der Mitte 4 μ dick sind, während die vom Meerschweinchen 7,2 μ Durchmesser und etwa 2 μ Dicke haben, so scheint es fast unglaublich, daß sie durch Capillaren von den kleinsten angegebenen Dimensionen hindurch können, und sogar, daß sie die offenen Capillaren von Durchschnittsweite in ruhenden Muskeln passieren können. Daß sie es können, ist leicht an den lebenden Muskeln zu sehen, besonders nach Injektion von chinesischer Tusche; sie werden dabei freilich, wie man sieht, oft außerordentlich in die Länge gezogen.

Ich habe wohl schon genug gesagt, um es nach jeder Richtung klarzumachen, daß Capillaren nicht bloß passiv durch arteriellen Blutdruck gedehnt werden, sondern einen eigenen Tonus besitzen und Zusammenziehungen und Erschlaffungen zeigen können, unabhängig von den entsprechenden Reaktionen in den Arterien. Aber doch halte ich es für richtig, noch von einem Versuch zu berichten, der als Experimentum crucis zeigt, wie eine Capillare in ganzer Länge von der Arteriole an bis zum Venchen hin contractil sein kann, wie kein arterieller Druck sie zwingen kann, sich zu öffnen, wenn sie geschlossen ist, wie aber eine passende

Reizung sie zur Erschlaffung bringt, so daß sie sich einem viel niedrigeren Drucke öffnet.

Die untere Oberfläche der Froschzunge ist von einer glatten Schleimhaut überzogen und zeigt bei richtiger Aufspannung ein

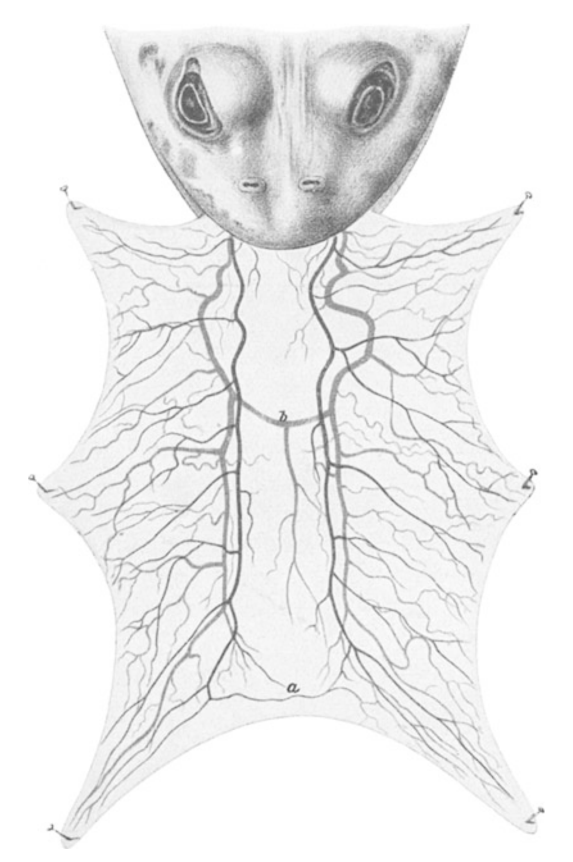


Abb. 14. Froschzunge, zur mikroskopischen Untersuchung ausgespannt; 2fache Vergrößerung. (Nach Cohnheim.)

sehr weitmaschiges Netzwerk von Capillaren, kleinen Arterien und Venen. In der Mundhöhle ist die Zunge gewöhnlich blaß und beinah blutleer. Wenn aber die Zunge eines narkotisierten Frosches ausgespannt wird, wie Abb. 14 zeigt, wird sie durch

dies Verfahren gereizt, und es erscheint eine große Zahl von Gefäßen. Wird die Zunge in feuchter Atmosphäre sich selbst überlassen, so ziehen sich die Gefäße wieder zusammen, die Zunge wird blaß, und viele der Capillaren werden völlig verschlossen und bei der Vergrößerung, wie sie für das binokulare aufrechte Mikroskopieren anwendbar ist, überhaupt unsichtbar. Wird jetzt die Oberfläche der Zunge ganz leicht mit einem Haar oder einer dünnen Glasnadel entlang einer kleinen Vene gekratzt (s. Abb. 15), so kann es zu einer Reaktion kommen, wie in 2 abgebildet. Ein kleiner Zweig öffnet sich und füllt sich mit Blut, das zum Stillstand kommt. Durch Fortsetzung des Reizes vor der stagnierenden Blutsäule breitet sich die Erschlaffung weiter aus (Abb. 15, 3), das Blut fließt langsam weiter in der Richtung von der Vene her, und schließlich wird die Verbindung mit einer Arteriole hergestellt, was natürlich das plötzliche Einsetzen einer Strömung in entgegengesetzter Richtung zur Vene hin zur Folge hat.

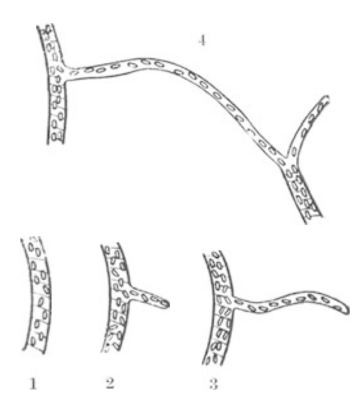


Abb. 15. Eröffnung einer Capillare durch wiederholte schwache Reizung.

Die Wirkung des Binnendrucks auf die Capillarweite.

Während die Weite der Capillaren, wie wir gesehen haben, hauptsächlich von ihrem eigenen Tonus bestimmt wird, wird sie natürlich auch in gewissem Grade vom Blutdruck beeinflußt.

Wird die Hauptarterie, die eine Seite einer Froschzunge versorgt, vor Reizung eines Bezirks völlig abgeschlossen, so tritt, ehe nicht das Blut wieder zugelassen wird, keine sichtbare Erweiterung ein. Wird der arterielle Druck durch Zusammendrücken der Arterie stark herabgesetzt, so tritt die Erweiterung nach mechanischer Reizung nur langsam ein und geht nach Freigabe der Arterie noch etwas weiter, wobei nachträglich sich noch einige bis dahin verschlossene Capillaren öffnen können.

In der Froschschwimmhaut lassen sich die Arterien durch Aufbringen eines Tropfens Acetylcholin zur Erweiterung und durch Adrenalin teilweise zur Zusammenziehung bringen; achtet man während dieser Änderungen auf die Capillaren, so zeigt sich die Wirkung auf ihre Weite als sehr gering und zuweilen kaum merklich.

Wenn Muskeln, besonders die von Säugetieren und Fischen, künstlich im frischen Zustand injiziert werden, so stellt es sich als sehr schwierig heraus, eine vollkommene Injektion zu erhalten, und bei mikroskopischer Untersuchung einiger der injizierten Exemplare wird offenbar, daß trotz des hohen angewandten Druckes von allen zur selben Arteriole gehörigen Capillaren nur der kleinere Teil injiziert worden war.

Die Widerstandsfähigkeit gegenüber einem Innendruck besitzen die Capillaren verschiedener Gewebe in sehr verschiedenem Grade. Sie erscheint sehr groß in Muskeln, aber verhältnismäßig klein in Haut und Schwimmhaut des Frosches. Die Hautcapillaren und Venchen am menschlichen Arm werden etwas weiter, wenn der venöse Druck mittels einer Recklinghausenmanschette auf etwa 30 cm Wasserdruck erhöht wird. Dabei scheinen sie dem Druck einige Minuten zu widerstehen, bevor sie nachgeben.

Genaue Messungen der Beziehung zwischen der Capillarweite und dem auf sie ausgeübten Druck sind sehr erwünscht, aber bisher noch nicht angestellt.

Dritter Vortrag.

Bau der Capillarwand.

Nachdem wir die Tatsache der unabhängigen Capillarcontractilität festgestellt haben, erhebt sich vor uns wieder eine Frage, diesmal hauptsächlich histologischer Art: Durch welche Mittel werden die Kontraktionen bewerkstelligt? Wenden wir uns um Auskunft an die histologischen Lehrbücher, so geben sie uns eine ziemlich enttäuschende Antwort. Die Wände der Arteriolen und kleinen Venen bestehen im allgemeinen aus drei histologisch verschiedenen Schichten, nämlich einem Innenrohr aus flachen polygonalen Endothelzellen, einem dünnen Außenmantel aus Bindegewebsfasern mit eingestreuten Zellen und einem Mittelteil, der aus einer oder mehreren Schichten glatter ringförmiger Muskelzellen besteht. Nähern wir uns den Capillaren, so verschwindet zuerst der Außenmantel, die Muskelfasern nehmen an Zahl ab und bilden keine zusammenhängende Schicht mehr, und schließlich bleibt nur das Endothelrohr übrig. Es ist aufgebaut aus sehr dünnen Zellen von vieleckiger oder gewöhnlich länglich rhombischer Gestalt; Stöhr vergleicht sie mit Stahlfedern, die an beiden Enden zugespitzt sind. Die Zellen sind an ihren Rändern zusammengekittet, so daß sie eine völlig geschlossene Röhre bilden. Die Zellgrenzen lassen sich sehr deutlich mikroskopisch sichtbar machen durch Behandlung mit Silbernitrat und darauffolgende Reduktion; dann erscheint die Kittsubstanz als schwarze Linien. Durch passende Färbung läßt sich in jeder Endothelzelle ein Kern nachweisen, der gewöhnlich ovale Form hat und sowohl nach innen wie nach außen etwas über die Zelloberfläche vorspringt.

Ein Bau wie dieser läßt leichter begreifen, warum es die meisten Physiologen abgelehnt haben, die Beweise für die Capillarcontractilität anzuerkennen, und führt, wenn der Beweis unbestreitbar wird, zu der Annahme eines Kontraktionsmechanismus, der von

dem in den größeren Gefäßen ganz verschieden ist. Die Annahme, die, glaub' ich, bei den meisten Physiologen, welche selbst die Contractilität beobachtet haben, Anklang gefunden hat (Hooker 1920), hat Stricker (1876) ausgesprochen auf Grund seiner Beobachtung, daß sich der äußere Durchmesser der Capillaren nicht nennenswert änderte, selbst wenn das Lumen erheblich verkleinert war. Aus der Beobachtung ergibt sich fast unabwendbar der Schluß, daß die Abnahme des inneren Durchmessers durch eine Protoplasmaschwellung zustande gekommen sein muß, daß mit andern Worten osmotische oder Imbibitionsvorgänge für die Schwankungen des inneren Capillardurchmessers verantwortlich sind.

Das Vorhandensein contractiler Zellen in der Capillarwand.

Es gibt aber noch eine zweite andersartige Anschauung über den Kontraktionsmechanismus der Capillaren.

Wenige Jahre nach Strickers erster Mitteilung untersuchte Rouget (1873), der unabhängig die Capillarcontractilität an jungen Kaulquappen beobachtet hatte, die histologische Beschaffenheit der Capillaren an der Nickhaut des Froschauges und fand an der Außenseite der Endothelröhren gewisse längliche Kerne, die in der Richtung des Rohres angeordnet sind. Um sie herum liegt ein Protoplasmasaum mit verästelten Verlängerungen, welche die Capillare an mehreren Stellen wie ebenso viele Faßreifen umschlingen. In einer zweiten Mitteilung (1874) stellt er fest, daß er auch an den lebenden Capillaren junger Molchlarven diese Zellen gesehen und ihre Zusammenziehung beobachtet habe. Er hält sie für verwandt mit den glatten Muskelzellen größerer Gefäße.

Rougets Arbeiten blieben eigentlich völlig unbeachtet und waren, scheint's, bald ganz vergessen. Fast 30 Jahre später entdeckte Sigmund Mayer (1902) zum zweitenmal die verästelten Zellen an den Capillaren der Nickhaut und auch an denen des Darms bei Amphibien und hob hervor, daß sich eine kontinuierliche Reihe von Übergangsformen aufweisen ließ zwischen diesen Zellen und den gewöhnlichen spindelförmigen Zellen der arteriellen Muskelschicht. Immerhin flößte es kein Zutrauen ein, daß diese interessanten Elemente nur durch Vitalfärbung mit Methylen-

blau und auch dann nur gelegentlich sichtbar zu machen waren, und die weitere Feststellung, daß ein System verästelter Zellen, ähnlich denen an Capillaren, oder sogar isolierte Zellen der gleichen Art sich gelegentlich auch an Stellen fanden, wo überhaupt keine Capillaren zu sehen waren, mußte den Verdacht erwecken, daß sie in Wirklichkeit keine Beziehung zu den Capillaren hätten. Wahrscheinlich wurden die Histologen in ihrer zweifelnden Stellungnahme dadurch noch bestärkt, daß Mayer zwar seine vorläufige Mitteilung mit der Ankündigung schloß, daß eine ausführliche Veröffentlichung mit beigegebenen Abbildungen in kurzem erscheinen werde, dieses Versprechen aber niemals erfüllte.

Sigmund Mayers Arbeit gab jedoch den unmittelbaren Anstoß zu den physiologischen Untersuchungen, die Steinach und Kahn anstellten, und obgleich diese Autoren keinen positiven Beitrag zu der histologischen Frage lieferten, haben sie durch Messung erweiterter und kontrahierter Capillaren endgültig gezeigt, daß die gegnerische Theorie einer Capillar-„Contractilität" durch Imbibition der Endothelzellen nicht richtig sein kann, da sie finden, daß der äußere Durchmesser sich kontrahierender Capillaren, weit entfernt davon, konstant zu bleiben oder gar zuzunehmen, wie jene Theorie fordert, sehr erheblich verkleinert wird. Sie führen zahlreiche Beispiele an, von denen ich einige wiedergebe.

Äußerer Durchmesser von Capillaren in der Froschnickhaut

Erweitert μ	Kontrahiert μ	Lumen in kontrahiertem Zustand
26	12	noch offen
24	7	geschlossen
22	6	sehr eng
19	3	geschlossen

Diese Beobachtungen sind wiederholt in meinem Laboratorium bestätigt, und die Lage vor ein paar Jahren war folgende: Von den beiden Theorien, die zur Erklärung der Capillarcontractilität aufgestellt waren, war die eine — die Imbibitionstheorie — aus physikalischen Gründen unhaltbar; während die von der andern geforderte Existenz der histologischen Elemente zum mindesten äußerst zweifelhaft war. Augenscheinlich war eine Lösung dieser

Schwierigkeit wesentlich, um die vielen physiologischen Fragen, die mit der Capillarcontractilität verknüpft sind, mit Erfolg in Angriff nehmen zu können. Beruhte die Contractilität auf Muskelwirkung, so mußte z. B. die Innervation oder die Reaktion auf Reize voraussichtlich recht anders sein, als wenn sie auf Imbibitionsvorgängen in den Endothelzellen oder auf einem noch unentdeckten Mechanismus beruhte. Ich bat daher einen jungen Histologen, Herrn Vimtrup, die Frage zu bearbeiten, und er hat soeben eine Arbeit veröffentlicht (1922), die wenigstens in der Hauptsache die Frage löst.

Vimtrup machte sich zunutze, daß man in gewissen Geweben, namentlich in den Muskeln und der Zungenschleimhaut des Frosches, experimentell jeden gewünschten Grad von Capillarkontraktion und -dilatation hervorrufen kann, und untersuchte von solchen Zungen passend fixierte und gefärbte Schnittpräparate. An der Außenseite der Capillaren findet er gewisse Kerne, die ein wenig, aber doch deutlich, von den gewöhnlichen Endothelkernen verschieden sind. Die Form dieser Kerne schwankt je nach dem Kontraktionszustand der Capillare. An einer erweiterten Capillare sind sie breit und sehr dünn; mit der Kontraktion werden sie enger und dicker, wobei ihr Querschnitt sich der Kreisform nähert. Das zu diesen Kernen gehörige Protoplasma läßt sich durch geeignete Färbung sichtbar machen, aber selbst dann ist noch starke Vergrößerung mit Immersionslinsen und, besonders bei erweiterten Capillaren, starke, am besten exzentrische, Beleuchtung erforderlich, um es wirklich ganz zu sehen.

Bei einer erweiterten Capillare umgibt das Protoplasma den Kern in zusammenhängender Schicht an der Capillarwand, aber nach den Seiten zu wird es dünner und löst sich mit sehr unregelmäßigen Konturen in mehrere sehr zarte Ästchen auf, die an der Capillarwand entlang und besonders rund herum laufen. An ihrer Basis zeigen die Ästchen einen deutlich dreieckigen Querschnitt, aber werden bald platt. Zuweilen werden sie breiter und teilen sich, aber an den Enden sind sie immer ganz dünn und spitz. Die meisten Ästchen liegen quer zur Capillare und sind so lang, daß sie zu denen, die von der andern Seite her kommen, hinüberreichen. Einige Ästchen jedoch laufen längs der Capillare, und sowohl Protoplasma wie Kern erstrecken sich in der Regel in der

Längsrichtung. Von den Enden der zusammenhängenden Protoplasmaschicht läuft gewöhnlich ein breiter Zweig die Capillare entlang, der sehr feine sekundäre, das Gefäß umschlingende Ästchen abgibt. Die Entfernung von den letzten dieser Ästchen bis zur Mitte des Kerns kann, bei großen Zellen, bis etwa 100 μ betragen.

An einer Capillare von gewöhnlichem Durchmesser, welche den roten Blutkörperchen die Durchwanderung ohne viel Deformation gestattet, sieht das Protoplasma ziemlich anders aus. Die zusammenhängende Masse rund um den Kern ist deutlich dicker und mit schärfer hervortretender Struktur, die Umrisse der Ästchen sind schärfer und die dreieckige Form ihres Querschnitts sehr ausgesprochen mit etwas konkaven Seiten. An sehr engen Gefäßen sind diese Änderungen noch stärker betont. Das Protoplasma ist um den Kern gehäuft, und die Ästchen sind kurz und gedrungen, obgleich sie noch die Capillare umschlingen und in scharfen Spitzen endigen.

Bei einzelnen Capillaren sind die Ästchen insofern anders, als sie zahlreiche Anastomosen zeigen und eine Art Netzwerk bilden.

Verfolgt man die verzweigten Zellen entlang einer Capillare zu einer Arteriole oder einem Venchen hin, so ändert sich allmählich ihre Gestalt. Sie werden kürzer, die Kerne liegen nicht mehr genau in Richtung der Capillare, sondern mehr oder weniger schräg um sie herum, und die Ästchen nehmen im Verlauf der Capillare an Zahl und Länge ab. An den Arteriolen selbst finden sich alle Übergangsstadien zwischen gewöhnlichen spindelförmigen Muskelzellen mit länglichem, das Gefäß umziehendem Kern und andern mit schrägem Kern und einem in wenige Verästelungen aufgespaltenen Protoplasma. Je näher an die Capillare heran, um so zahlreicher werden die letzteren, und es gibt keine scharfe Grenze zwischen ihnen und den reich verzweigten Zellen, die für die Capillare charakteristisch sind. Mit geeigneten Färbemethoden läßt sich eine fibrilläre Struktur des Protoplasmas in allen diesen Zellen feststellen.

Vimtrup hat ferner die von Sigmund Mayer angewandte Methode der supravitalen Methylenblaufärbung ausgearbeitet, bis es ihm gelang, sie ganz zuverlässig zu machen. Allerdings ist ihre Anwendung auf dünne Häute beschränkt, die sich in toto ohne Zerlegung in Schnitte untersuchen lassen, wie Schwimmhaut,

Blase und Nickhaut von Fröschen. Ich gebe hier drei von Vimtrups Abbildungen wieder; sie zeigen glatte Muskelzellen aus einer Arteriole und die ganze Reihe von Übergangsformen, welche diese mit den typischen verästelten Zellen an einer Capillare verbinden.

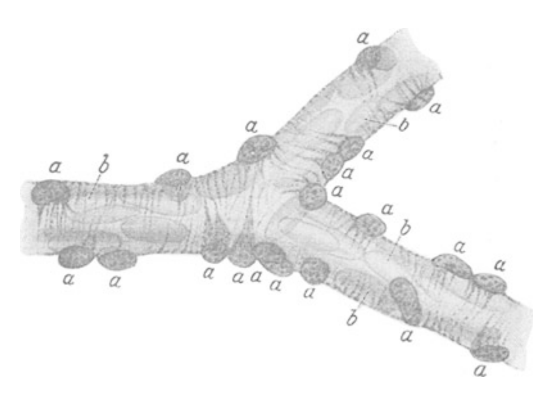


Abb. 16. Übergang zwischen Arteriole und Capillare. (Nach Vimtrup.)

Abb. 16 zeigt die Verzweigungsstelle einer Arteriole mit zirkulären glatten Muskelzellen um das Endothelrohr. Einige dieser Zellen sind einfache Spindeln, während bei andern das Protoplasma sich in zwei oder mehr parallele Fäden auflöst, und noch andere zeigen ganz unregelmäßige Verästelung. Die Kerne (a)

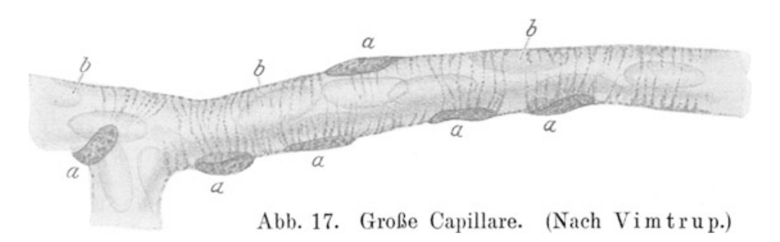


Abb. 17. Große Capillare. (Nach Vimtrup.)

der mehr oder weniger regelmäßigen Formen sind als Kreisbögen rechtwinklig zur Gefäßrichtung angeordnet, während die Kerne der andern eine schräge Stellung einnehmen. Die Kerne der Endothelzellen (b) sind in der Abbildung sichtbar aber nicht sehr deutlich.

Abb. 17 zeigt eine große Capillare mit typisch verästelten Zellen in beträchtlicher Zahl, wenn es auch längst nicht soviel

sind wie an der Arteriole. Die Fäden, die von den Kernen (a) um den Umfang der Capillare herumlaufen, stellen wahrscheinlich die Muskelfibrillen und nicht das ganze Protoplasma dieser Zellen dar. Das körnige Aussehen der Fäden hat wahrscheinlich nichts mit dem Bau der Fibrillen zu tun, sondern ist einfach ein Niederschlag von Methylenblau. Auf Abb. 18, welche eine kleine, etwas kontrahierte Capillare von 8 μ Durchmesser zeigt, sind die Zellen weniger zahlreich. Ihre Kerne sind längs am Gefäß angeordnet, und an einer Stelle kann man deutlich sehen, wie die Zelle an der Capillarwand entlang läuft. *r* sind rote Blutkörperchen.

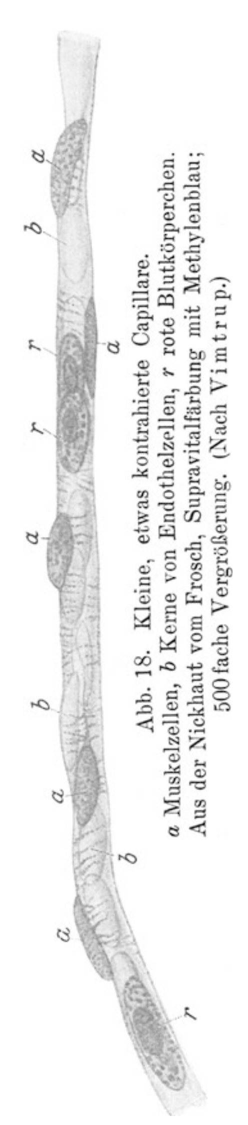


Abb. 18. Kleine, etwas kontrahierte Capillare. *a* Muskelzellen, *b* Kerne von Endothelzellen, *r* rote Blutkörperchen. Aus der Nickhaut vom Frosch, Supravitalfärbung mit Methylenblau; 500 fache Vergrößerung. (Nach Vimtrup.)

Da ohne Zweifel die reich verzweigten Muskelzellen an der Capillarwand dieselben sind, wie sie ursprünglich Rouget in der Nickhaut fand, hat Vimtrup sie nach ihrem ersten Entdecker genannt, und wir werden künftig von ihnen als von Rougetzellen sprechen.

Nachdem Vimtrup diese Zellen an gefärbten Präparaten untersucht hatte und dadurch mit ihrer Anordnung und ihrem Aussehen ganz bekannt geworden war, gelang es ihm auch, sie an lebenden Capillaren zu beobachten, und er war in der Lage, an der einzelnen Zelle die Formänderungen zu verfolgen, die bei der Kontraktion stattfinden. Als bestes Untersuchungsobjekt für diese Zwecke erwies sich ihm der Schwanz junger Molchlarven (Triton punctatus), die sogar zur Beobachtung mit Ölimmersionslinsen gebraucht werden können. Durch eine einfache, sinnreiche Vorrichtung gelang es Vimtrup, diese Larven zu immobilisieren und stundenlang in ausgezeichneter Verfassung zu halten, ohne einer Narkose zu bedürfen.

Bei diesen Tieren kommen spontane Zusammenziehungen und Erweiterungen einzelner Capillaren oder Capillarteile häufig vor, und es ist bezeichnend, daß eine Zusammenziehung immer gerade da anfängt, wo der Kern einer der Rougetzellen gelegen ist. Während des Kontraktionsvorgangs zeigen die Zellen die verschiedenen Formen, die bei den gefärbten Präparaten als charakteristisch beschrieben waren, aber die Bewegungen selbst sind im allgemeinen zu langsam, um sie mit dem Auge verfolgen zu können.

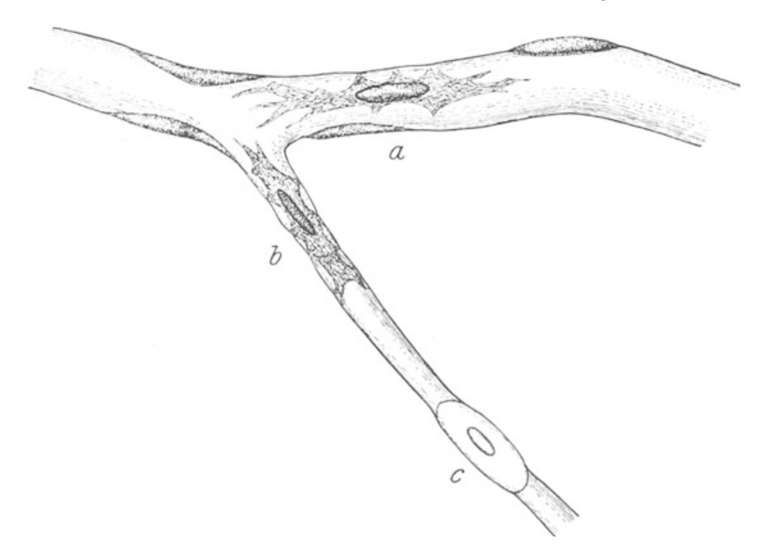


Abb. 19. Zwei Rougetzellen (*a* und *b*), wie sie bei lebenden Molchlarven an den Capillaren zu sehen sind. *b* ist in Kontraktiòn begriffen, *c* ist ein rotes Blutkörperchen. (Nach Vimtrup.)

Dies ist aber möglich, wenn durch Nervenreizung an der Schwimmhaut eines kleinen Frosches Kontraktionen hervorgerufen werden. Nach einer Latenzzeit von etwa 15 Sekunden zeigt die betreffende Rougetzelle eine Zunahme ihrer Lichtbrechung, und einige Sekunden später fängt dann die eigentliche Kontraktion an. Man sieht den Zellkern ein wenig in die Capillare einsinken, und an der gegenüberliegenden Wand kommen mehrere kleine Einkerbungen zum Vorschein. Einige der Verästelungen werden in der Regel deutlich sichtbar, wenn die Capillare schon etwas kontrahiert ist, und man kann dann sehen, daß sie in ihrer

Lage den an der Endothelwand aufgetretenen Einkerbungen entsprechen. Nach 2—3 Minuten langer Reizung hat die, wenn auch meist immer noch unvollkommene, Kontraktion gewöhnlich ihren Höhepunkt erreicht, aber um diese Zeit kommt es zu einer sehr merkwürdigen Veränderung in den Geweben; sie verlieren ihre normale durchscheinende Beschaffenheit und werden so trüb, daß keine Einzelheiten mehr zu beobachten sind. Nach Aufhören der Reizung bekommen die Gewebe ihre normale Durchsichtigkeit wieder, und die kontrahierten Rougetzellen erschlaffen im Laufe weniger Minuten.

Die Änderungen des Endothels bei der Kontraktion und Dilatation.

An besonderen Präparaten untersuchte Vimtrup das Aussehen der Endothelzellen und ihrer Kerne während der verschiedenen Zustände von Kontraktion und Dilatation der Capillaren. An erweiterten Capillaren sind die Ränder der rhombischen Endothelzellen mehr oder weniger grade, die Zellen selbst groß und ihre Kerne dünne ovale Scheiben, die wenig oder gar nicht ins Innere des Capillarrohrs vorspringen. An etwas kontrahierten Capillaren sind die Endothelzellen kleiner, ihre Ränder gezackt, wie Abb. 20 zeigt, und ihre Kerne sind mehr oder weniger eiförmig und springen ins Lumen des Capillarrohrs vor. An stark kontrahierten Capillaren wird die Endothelwand gefältelt. Daß es zur Faltung kommt, haben Steinach und Kahn mit Nachdruck behauptet, und auch Vimtrup hat lebende Capillaren gesehen, deren Aussehen sehr für eine Faltung der Wand sprach, obgleich es ihm

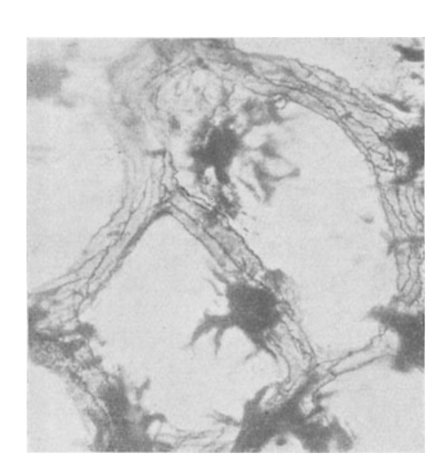


Abb. 20. Capillaren der Froschschwimmhaut. Grenzlinien der Endothelzellen versilbert. Schwarze Pigmentzellen; 300fache Vergrößerung.

nicht möglich war, in diesem Punkt zu einer sicheren Entscheidung zu kommen.

Dadurch, daß er sich an das von Steinach und Kahn gewählte Untersuchungsobjekt hielt, die Nickhaut junger Frösche, und die Gefäße durch faradische Reizung zur Kontraktion brachte, ist es jüngst Herrn Rehberg in meinem Laboratorium gelungen, die Faltung des Endothels in stark zusammengezogenen Capillaren mit voller Sicherheit nachzuweisen. Beobachtet man eine Capillare während der Kontraktion mit starker Vergrößerung, so kann man die Entstehung der Falten ganz deutlich sehen. Gelegentlich schieben sich solche Falten in rote Blutkörperchen hinein vor, die unter Umständen dadurch in seltsame Formen gepreßt werden. An den Arteriolen mit ihrer größeren inneren Oberfläche ist die Endothelfaltung bei der Kontraktion noch mehr ausgesprochen und leicht zu beobachten.

Ein Versuch, alle Beobachtungen in eine zusammenhängende Vorstellung der normalen Anatomie einer Capillare zusammenzufassen, ergibt ungefähr folgendes Bild: Wie die Wände der kleinsten Arterien und Venen besteht auch die Capillarwand aus zwei verschiedenen Elementen, dem Endothelrohr und der äußeren Muskelhülle. Der wichtige Unterschied zwischen Capillaren und größeren Gefäßen liegt in der Anordnung der Muskeln; in den Arterien und Venen bilden sie eine mehr oder weniger zusammenhängende Schicht, welche die Wanddicke erheblich vergrößert und dem Stoffaustausch zwischen Blut und umgebenden Lymphräumen oder Gewebszellen einen beträchtlichen Widerstand entgegensetzt, in den Capillaren dagegen ist die Muskelhülle mehr oder weniger in Form eines weitmaschigen Netzwerks angeordnet, das den größeren Teil der Endotheloberfläche unbedeckt läßt und geeignet ist, die Stoffe mit einem Minimum von Widerstand hindurchzulassen.

Die Muskelhülle der Capillaren besitzt, wie allgemein glatte Muskeln, einen gewissen Tonus oder, nach der Terminologie von Sherrington (1920), eine Stellung („posture“), die im Organismus nervösen, hormonalen und andern Einflüssen unterliegt, und der Durchmesser einer Capillare wird im ganzen durch den Kontraktionszustand ihrer Muskelhülle bestimmt. Aus den am Umriß der Endothelzellen und an der Gestalt ihrer Kerne beobachteten Änderungen geht jedoch hervor, daß auch das Endothelrohr selbst

eine Normalform und Weite haben muß, die es annimmt, sobald Außen- und Innendruck völlig gleich sind. Ist der Außendruck höher, so fällt das Rohr zusammen. Kontrahieren sich die Rougetzellen, so wird es gefaltet. Sind sie schlaff und der Innendruck auch nur sehr wenig höher als der Außendruck, so wird es erweitert, die Endothelzellen werden passiv gedehnt, ihre Oberfläche vergrößert, ihre Dicke vermindert und ihre Kerne abgeplattet. Wir haben da eine völlige Analogie zum Verhalten des Alveolarepithels in der menschlichen Lunge nach Marie Kroghs (1915) Bestimmungen der pulmonalen Diffusionskonstante. Diese Bestimmungen der aus den Alveolen ins Blut diffundierenden Kohlenoxydmenge zeigen, daß, wenn die Lungen über einen gewissen Punkt hinaus erweitert werden, die Epitheloberfläche durch Dehnung größer und dünner wird, daß aber, wenn man die Lungen unter diesen Punkt kollabieren läßt, Oberfläche und Dicke konstant bleiben: die Oberfläche wird gefaltet.

Die elastischen Eigenschaften von Zellen, veranschaulicht an roten Blutkörperchen.

Die zur Dehnung des Endothels — abgesehen von der Muskelhülle — erforderliche Kraft muß äußerst klein sein, da, wie schon gezeigt, Capillaren schon durch einen minimalen Druck eröffnet werden können, wenn ihre Muskeln schlaff sind.

Es würde schwierig sein, sich ein Gefüge von solch äußerster Zartheit und zugleich so vollkommener Elastizität vorzustellen, wie es in den Endothelzellen und ihren Kernen verkörpert sein muß, wenn nicht die roten Blutkörperchen ein leicht zu beobachtendes Beispiel für das wirkliche Vorkommen dieser Kombination von Eigenschaften gäben.

Schon im vorigen Vortrag erwähnte ich die Tatsache, daß rote Blutkörperchen während ihrer Durchwanderung durch enge Capillaren stark deformiert werden können. Abb. 21 zeigt rote Blutkörperchen vom Meerschweinchen in verschieden weiten, vital mit chinesischer Tusche injizierten Muskelcapillaren. In der Norm sind es flache Scheiben von 7 μ Durchmesser und 1—2 μ Dicke. Aber sie können auch durch Capillaren von 4—5 μ Durchmesser leicht hindurch, indem ihre Ränder zusammengerollt werden (Abb. 21, 5). In noch engeren Capillaren werden sie wurstförmig,

wobei ihre Länge auf 14 μ und mehr zunehmen kann. Wenn sie aus so engen Capillaren herausschlüpfen, müssen sie wieder ihre normale Gestalt annehmen, da freie deformierte Blutkörperchen niemals beobachtet werden.

Dabei muß der zum Hervorbringen der Deformation in engen Capillaren erforderliche Druck verhältnismäßig klein sein, da in einer einzelnen engen Capillare die Strömung nicht zum Stillstand

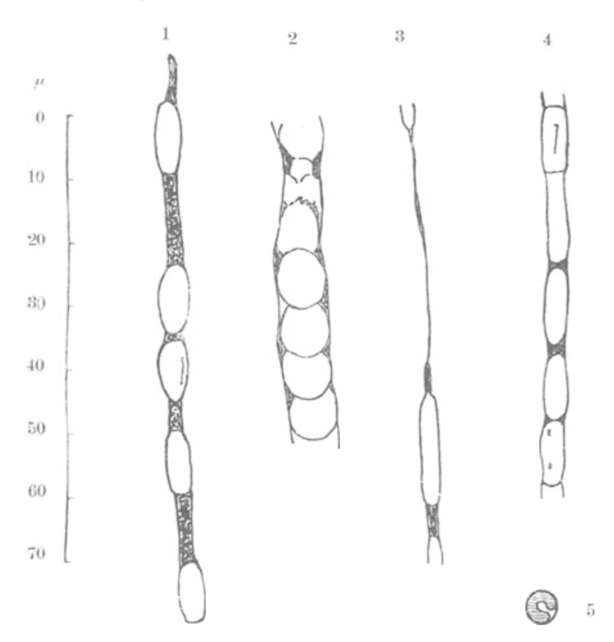


Abb. 21. Muskelcapillaren vom Meerschweinchen, vital mit chinesischer Tusche injiziert. Capillarwände selbst nicht zu sehen.

kommt, selbst wenn dieselbe Arteriole mehrere andere Capillaren versorgt, durch welche die Blutkörperchen frei hindurchkönnen; eine zahlenmäßige Schätzung läßt sich allerdings so nicht gewinnen.

Bekanntlich gehen rote Blutkörperchen durch Filtrierpapier hindurch, deren Poren Niederschläge von einer Teilchengröße weit unter Blutkörperchengröße quantitativ zurückhalten. Zwar hat niemand das Durchwandern unmittelbar gesehen, aber zweifel-

los werden die Blutkörperchen dabei stark deformiert, obgleich der zur Verfügung stehende Druck nicht größer sein kann als die Höhe der Flüssigkeitssäule im Trichter.

Die unmittelbarste Anschauung von der wunderbaren Plastizität und Elastizität roter Blutkörperchen erhält man, wenn man sie im Blutstrom selbst beobachtet, wo sie unter Umständen an der vorspringenden Kante einer Gefäßverzweigung hängen bleiben und vom Druck der an ihnen vorbeifließenden Strömung abgebogen werden. Auf einer in meinem Laboratorium photographierten kinematographischen Aufnahme der Alveolarcapillaren in der Froschlunge finden wir ein Blutkörperchen, das sich gerade an einem scharfen Vorsprung gefangen hat, wie die, dem Film entnommene Abb. 22

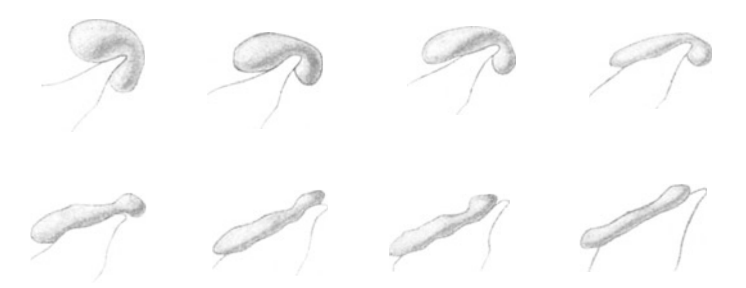


Abb. 22. Rotes Blutkörperchen, auf der vorspringenden Kante einer Froschlungencapillare reitend und schließlich abgleitend. Nach einem kinematographischen Film.

zeigt. Es blieb so während 4 Sekunden (70 Bilder) hängen. Zuerst reitet es ungefähr auf seiner Querachse, und beide Enden sind in Richtung des Stroms umgebogen, aber der Druck ist nicht groß genug, um den Inhalt des Körperchens nach seinen beiden Enden auszudrücken. Etwas später gleitet es mehr nach dem einen Ende hin und wird ziemlich scharf umgeknickt in einen größeren und einen kleineren Sack. Schließlich, als in der Zwischenzeit zwischen zwei Herzschlägen die Strömung nachläßt, gleitet das Körperchen von der Kante ab. Die 4 unteren Abbildungen zeigen 4 aufeinanderfolgende Stadien dieses Vorgangs mit einem Abstand von 0,06 Sekunden. In der letzten Abbildung, etwa 0,3 Sekunden nach der Freigabe, ist die Form schon wieder so gut wie normal geworden infolge der elastischen Eigenschaften des Blutkörperchens.

Beobachtet man ein reitendes Blutkörperchen auf dem kinematographischen Film oder unmittelbar unterm Mikroskop bei starker Vergrößerung, so erscheint die Strömung so schnell, daß es nicht gerade überrascht, solche Wirkungen zu sehen, aber man muß daran denken, daß die Strömungsgeschwindigkeit im selben Verhältnis wie die Objekte vergrößert ist. Auf dem Film läßt sich die wirkliche Geschwindigkeit annähernd dadurch messen, daß man feststellt, wie weit sich freischwimmende Körperchen vom einen zum nächsten Bild verschoben haben. Im hier beschriebenen Falle war die Geschwindigkeit während der Zeit, wo das Körperchen hängen blieb, nicht mehr als 0,12 mm in der Sekunde, entsprechend etwa 400 mm in der Stunde, eine Geschwindigkeit, die zu langsam ist, um mit bloßem Auge bemerkbar zu sein. Ich bin mit Fragen der Hydraulik nicht vertraut genug, um eine Schätzung des wirklichen, bei dieser Strömungsgeschwindigkeit auf das Blutkörperchen ausgeübten Drucks zu wagen, aber es ist klar, daß er nur sehr niedrig sein kann.

Die Verschiedenheiten im Bau der einzelnen Capillaren.

Die hier gegebene Beschreibung des Endothels und der Rougetzellen bezieht sich auf die Capillaren von Amphibien im allgemeinen, wo die contractilen Elemente an so viel verschiedenen Capillaren beobachtet sind, daß man ihr Vorhandensein getrost in fast allen Geweben annehmen kann. Rouget hat sie an den Capillaren in der Hyaloidmembran des Froschauges und im Schwanz von Kaulquappen und Molchlarven gesehen, Sigmund Mayer an Capillaren glatter Muskeln in der Wand des Darms und der Blase bei Fröschen und Molchen, und Vimtrup hat sie ferner an Capillaren der Haut, der Zungenschleimhaut und -muskulatur und der Nickhaut von Fröschen gefunden.

Die Rougetzellen bieten ein recht verschiedenes Aussehen in Form und Struktur je nach dem Organ, in dem sie sich finden. Im Schwanz von Amphibienlarven und in der Schwimmhaut erwachsener Frösche sind sie ziemlich primitiv amöbenartig mit viel undifferenziertem Protoplasma und wenigen Muskelfibrillen. Ihre Gesamtlänge schwankt in den Larvencapillaren von etwa 60—200 μ und in der Froschschwimmhaut von 40—80 μ. Die Zahl der Zellen pro Millimeter der Capillare ergab sich bei einer ein-

zelnen Zählung als etwa 70. In der Regel finden sich besonders große und kräftige Rougetzellen an oder neben den Verzweigungsstellen von Capillaren.

In der Zunge und Nickhaut sind die Zellen gröber und deutlich muskelartig mit zahlreichen Fibrillen. Ihre Gesamtlänge schwankt zwischen 40 und 80 μ, und 20—50 sind pro Millimeter gezählt.

In der Glashaut sind die Zellen stark in Richtung der Capillare gestreckt und geben in sehr regelmäßiger Weise faßreifenartige, das Capillarrohr umgreifende Zweige ab.

Die normale Endotheldicke in einer weder erweiterten noch kontrahierten Capillare beträgt etwas weniger als 1 μ (wahrscheinlich etwa 0,8 μ). An einer erweiterten Capillare wird die Dicke durch Dehnung im Verhältnis zur Durchmesserzunahme vermindert.

Bei Säugetieren kommen nach Rougets eigner Beschreibung die contractilen Elemente in der Netzhaut und dem Fettgewebe von Kaninchen und Wiederkäuern und im Gehirn von Wiederkäuern vor, nach Vimtrups Befund im Darm von Mäusen, im interstitiellen Bindegewebe des Menschen und, wie er letzthin (August 1922) fand, auch in den Hautgefäßen des Menschen. Schließlich hat Prof. E. Müller aus Stockholm mir 1920 die Kerne dieser Zellen an Capillaren vom Katzendarm gezeigt. Bei keinem der Säugetiere ist die Untersuchung bisher über den Nachweis des Vorhandenseins von Rougetzellen hinausgegangen. Es ist nichts bekannt von ihrer Gestalt, Verteilung und Zahl, und wir haben hier noch ein reiches Feld für weitere Forschung vor uns.

Besondere Aufmerksamkeit ist noch den Rougetzellen an den Capillaren der Nierenglomeruli, der Leber und der Lunge sowohl bei Amphibien wie bei Säugetieren zuzuwenden.

Nach meiner persönlichen Meinung werden wohl die Glomerulicapillaren normale Struktur und Contractilität haben, aber die Lebercapillaren sind so abweichend, daß ich nicht einmal eine Vermutung in bezug auf ihre contractilen Elemente auszusprechen wage, obgleich sie, wie Ebbecke gezeigt hat, Contractilität besitzen (vgl. Vortrag VIII).

Das Endothel der Lebercapillaren erscheint als ein Syncytium mit zahlreichen Kernen, aber ohne Zellgrenzen, so wie bei embryonalen Capillaren. In kurzen, ziemlich regelmäßigen Abständen

bilden die Kupfferschen Sternzellen (1876, 1899), deren Aufgabe die Phagocytose ist, einen wesentlichen Bestandteil der Capillarwand. Eine noch auffälligere Eigentümlichkeit im Bau der Lebercapillaren sind die „Canaliculi" innerhalb der Leberzellen, die nach dem Befund mehrerer Autoren (Brovicz 1899, Schafer 1902, Herring und Simpson 1906) unmittelbar mit dem Lumen der Capillaren kommunizieren. Nach v. Kupffer werden die Lebercapillaren von einer — vielleicht einen pericapillären Lymphraum darstellenden — Adventitiaschicht umgeben, in der wir nach den contractilen Zellen zu suchen haben werden.

Die Leber hat die Fähigkeit, mikroskopische Teilchen aus dem Blut mit großer Geschwindigkeit zu absorbieren, und die Capillarwände sind für gelöste Stoffe viel durchlässiger als in andern Organen, aber es ist nicht bekannt, wie im einzelnen diese Besonderheiten mit den angeführten Eigentümlichkeiten der Struktur in Beziehung stehen.

Die Beziehung der Capillaren zu Arteriolen und Venchen.

In allen genau untersuchten Capillarbezirken besteht ein sehr deutlicher Unterschied zwischen Arteriolen und Capillaren. Die Arteriolen haben eine gut entwickelte Muskelhülle von einfachen Ringfasern, welche die gesamte Oberfläche des Endothelrohrs bedeckt. Auf dem Wege von einer Arteriole zu einer Capillare gibt es eine kurze Übergangszone, wie Abb. 16 zeigt, in der die Zahl der Muskelzellen abnimmt und das Endothel bloßgelegt wird, aber im ganzen besteht eine scharfe Grenze zwischen der muskulösen Arteriole und der Capillare, deren unterscheidende Eigentümlichkeit die große Ausdehnung freier Endotheloberfläche ist im Verhältnis zu dem von den contractilen Elementen bedeckten Bezirk.

Zwischen den Capillaren und den Venchen ist der Unterschied viel weniger ausgesprochen. Die Muskelhülle vieler Venchen ist so dünn und unvollständig, daß der Stoffaustausch durch ihre Wände erheblich sein muß, und in einigen Fällen sind die Gefäße, die anatomisch zu den Venen gerechnet werden, vom physiologischen Standpunkt aus als Capillaren anzusehen, da sie trotz ihrer verhältnismäßig großen Weite eine Hülle von Rougetzellen

statt von einfachen Muskelfasern haben, während ihre Oberfläche größtenteils unbedeckt ist. Die subpapillaren Venen der menschlichen Haut sind in Wahrheit solche „Riesencapillaren". Spalteholz (1893) beschreibt, daß sie keine Muskelhülle haben, und Vimtrup ist es kürzlich gelungen, an gefärbten Präparaten die Kerne ihrer Rougetzellen zu erblicken. In späteren Vorträgen wird es sich zeigen, daß sie in ihrem allgemeinen Verhalten und in den Reaktionen auf verschiedene Reize große Ähnlichkeit haben mit den Capillarschlingen, die sie mit dem Arteriensystem verbinden.

Über das Vorkommen direkter Kommunikationen zwischen Arterien und Venen.

In der anatomischen Literatur von vor 50 Jahren finden sich mehrfach Berichte über ein Vorkommen „derivatorischer" Kanäle, die durch kleine, unmittelbar in etwas größere Venen einmündende Arterien dargestellt würden. Solche Verbindungen hat man gewöhnlich an injizierten Objekten gesehen, ohne sich durch Untersuchung ihrer Struktur über die Art der betreffenden Gefäße zu vergewissern. Da einzelne Capillaren leicht durch Injektion unter Druck stark erweitert werden und dann wie weite Kanäle aussehen, so kann ein derartiger Nachweis natürlich nicht überzeugen.

Nach Hoyers Beschreibung (1877) sind direkte Anastomosen zwischen Arterien von meist etwa 0,02 mm Durchmesser und etwas größeren Venen vorhanden, kommen aber nur an bestimmten Stellen im Körper der Säugetiere vor. Er fand sie an den Ohren nahe dem Rande bei Kaninchen, Hunden und Katzen, in der Schnauzenspitze mehrerer Tiere sowie in der Schwanzspitze und schließlich in den Finger- und Zehenspitzen von Mensch und Säugetieren. In vielen seiner Fälle hat er den Bau der Gefäßwand an den Stellen der Anastomose nach passender Färbung untersucht und gibt Beschreibungen und Abbildungen von Gefäßen unzweifelhaft arteriellen Baus, die direkt in andere, als Venen anzuerkennende münden. Er hat an vielen anderen Stellen nach diesen „derivatorischen Kanälen" gesucht, aber abgesehen von dem bekannten Fall der Arterien, die unmittelbar in die Corpora cavernosa münden, hat er sie nur an jenen exponierten Körperteilen

gefunden, für die eine beträchtliche Blutzufuhr erforderlich ist, um sie warm zu halten, wenn sie niedriger Temperatur ausgesetzt sind.

Obgleich der von Hoyer gebrachte Nachweis des Vorhandenseins dieser Anastomosen noch nicht als endgültig anerkannt werden kann, ist es doch gut möglich, daß sie vorhanden sind und eine physiologisch einigermaßen wichtige Aufgabe erfüllen, grade an den Stellen, wo er sie gesehen hat. Ich halte es daher für der Mühe wert, wieder nach ihnen zu suchen.

Leider ist es wohl unmöglich, sie am lebenden Tier zu sehen. Nach Hoyers Beschreibung liegen sie hierfür zu tief, sogar beim Kaninchenohr, wo der oberflächliche Kreislauf in der Haut sehr deutlich unterm Mikroskop zu sehen ist. Bei den zahlreichen Beobachtungen, die in meinem Laboratorium hierüber angestellt worden sind, haben wir nur einmal eine Kombination von Gefäßen gesehen, bei der vielleicht eine direkte Kommunikation zwischen einer kleinen Arterie und einer Vene bestand, obgleich die beiden Beobachter nicht zu einer endgültigen Entscheidung hierüber gelangen konnten.

Das Nichtvorhandensein von „Vasa serosa“.

Einige Autoren, die bemerkt haben, daß zuweilen Capillaren blutleer sind, während durch mehrere andere in der Nachbarschaft das Blut frei hindurchfließt, oder daß Blut unter Umständen durch einzelne Capillaren fließt, während die meisten geschlossen sind, nehmen an, daß gewisse Capillaren normalerweise keine roten Blutkörperchen einlassen, sondern nur Plasma, und daß sie geöffnet werden, wenn der arterielle Druck hoch wird. Solche Capillaren sind von Cohnstein und Zuntz (1888), die ihre Beobachtungen an der Froschschwimmhaut machten, als „Vasa serosa“ beschrieben. Demgegenüber ist zu betonen, daß Capillaren nur in Ausnahmefällen und für kurze Zeiten einen langsamen Plasmastrom hindurchlassen, ohne Blutkörperchen einzulassen. Das ist eine unvermeidliche Folge davon, daß die roten Blutkörperchen so sehr weich sind. Kontrahiert sich eine Capillare, die ein oder mehrere rote Blutkörperchen enthält, bis zu einem Grade, daß die Körperchen nicht mehr weiter können, so werden sie in eine Form gequetscht, die das Gefäßlumen völlig

ausfüllt und ein Durchfließen von Plasma verhindert. Nur wenn eine Capillare zufällig im Augenblick ihres Engwerdens keine Blutkörperchen enthält und keine andern mehr durchgepreßt werden können, kann eine Zeitlang noch ein Plasmastrom fließen, der notwendigerweise sehr langsam ist. Selbst dann wird es gewöhnlich nicht lange dauern, bis ein Blutkörperchen in die Gefäßmündung getragen wird und den Durchgang versperrt. Bei meinen Beobachtungen über den Kreislauf an vital mit chinesischer Tusche injizierten Objekten habe ich gefunden, daß die submikroskopischen Tuschepartikelchen in der Regel nur durch jene Capillaren hindurchkönnen, die auch für den Durchgang der Blutkörperchen offen sind.

Smith, Arnold und Whipple (1921) schließen aus ihren höchst wertvollen Reihen vergleichender Blutmengenbestimmungen, die sie in der Hooperstiftung unternommen haben, daß ein durchgehender Unterschied zwischen der Zusammensetzung des Blutes in den größeren Gefäßen und in den Capillaren bestehen muß. Um ihre Bestimmungen des Blutkörperchenvolums und Plasmavolums einerseits und die Hämatokritbestimmungen des Verhältnisses von Blutkörperchenvolum und Plasmavolum anderseits in Übereinstimmung zu bringen, nehmen sie an, daß das Blut in den Capillaren verdünnter ist als in den größeren Gefäßen und schreiben diesen angenommenen Unterschied teilweise dem Vorhandensein von „Vasa serosa“ im Sinne von Cohnstein und Zuntz zu, aber hauptsächlich dem Umstand, daß das Blut in einem die Blutkörperchen enthaltenden Achsenstrom und einem aus reinem Plasma bestehendem Randstrom fließt. Während sicherlich das Blut so in kleinen Arterien und Venen fließt, wofür ich schon ein Beispiel anführte, und wohl auch in sehr weiten Capillaren, habe ich doch nach meinen sehr zahlreichen Beobachtungen des Blutstroms in Capillaren den Eindruck, daß der Randstrom in gewöhnlichen Capillaren eigentlich nicht existiert, vielmehr die Blutkörperchen regelmäßig die Capillarwand streifen. Soviel ich beurteilen kann, sind die Randströme, die wirklich vorkommen, quantitativ unzureichend, um die von den Autoren bemerkten Abweichungen zu erklären.

Vierter Vortrag.

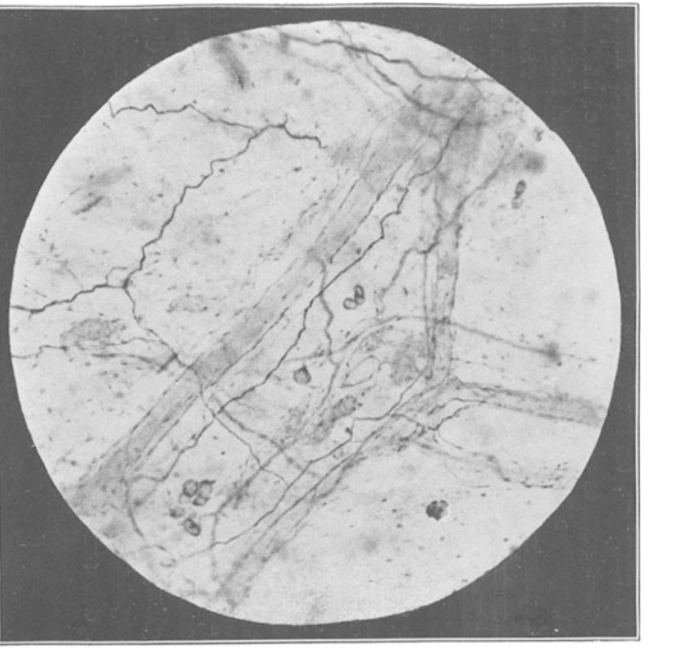
Die Innervation der Capillaren.

Wenn, wie wir gesehen haben, die Capillaren wie die Arterien eine Muskelhülle haben, so müssen wir erwarten, daß diese Muskeln auch innerviert sind.

Anatomisch ist schon vor langer Zeit gezeigt (Beale) und wiederholt an zahlreichen Geweben verschiedener Tiere bestätigt (Glaser 1920), daß die Capillaren regelmäßig von Nerven begleitet werden. Im allgemeinen finden sich zwei dünne marklose Fasern, auf jeder Seite der Capillare eine, verbunden durch mehrere Anastomosen, welche die Capillare in Winkeln von etwa 45° kreuzen (Krimke 1884). Die Nerven zeigen in unregelmäßigen Abständen kleine Anschwellungen, aber Ganglienzellen sind nicht gefunden, und ob wirklich eine Verbindung mit der Capillarwand besteht, ist unsicher, da hierin die Beschreibungen der Autoren erheblich voneinander abweichen. Krimke behauptet bestimmt, daß jede Capillare ihre eigenen Nerven hat, die nicht mit denen anderer Capillaren anastomosieren, doch scheint das recht zweifelhaft. In manchen Präparaten finden sich außer den beiden verhältnismäßig geraden, das Gefäß begleitenden Fasern oder statt ihrer noch einzelne Fasern, die in enger Spirale eine Strecke der Capillare entlang laufen.

Soviel ich habe finden können, ist die Natur dieser verschiedenen Fasern niemals mit Sicherheit festgestellt, doch scheint sie Glaser für sympathische Nervenfasern zu halten.

Größere Gefäße und besonders die Arterien haben in der Adventitia einen reichen Faserplexus mit zahlreichen Zellen, die mit den Fasern verbunden zu sein *scheinen*, die aber keine Ganglienzellen sein können; denn nach den Degenerationsversuchen von Eugling (1908) können sie nach Abtrennung von den Grenzstrangganglien nicht die Degeneration des ganzen Systems verhindern, das aus postganglionären Fasern besteht. Die Fasern



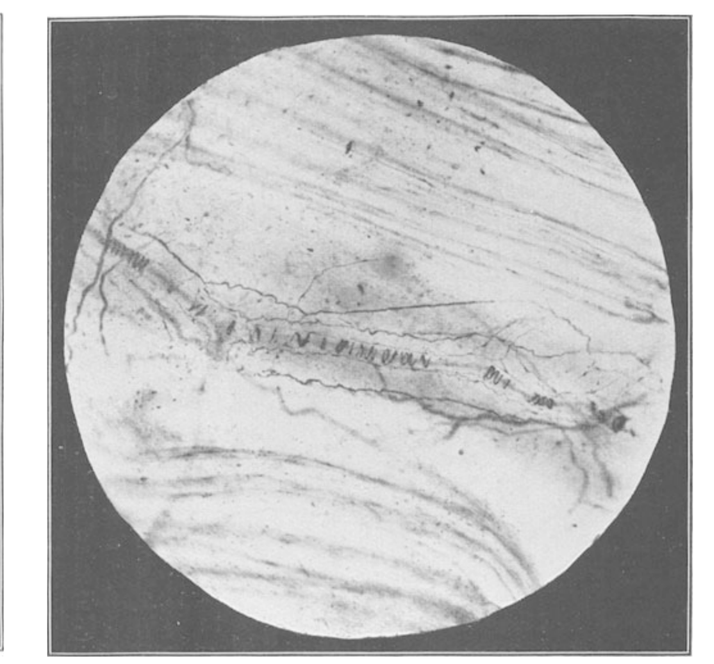


Abb. 23 u. 24. **Nervenfaserlängscapillaren.** In Abb. 24 ist die **Nervenspirale** deutlich zu sehen. (Nach Glaser.)

des Hauptplexus anastomosieren wahrscheinlich nicht, geben aber zahlreiche Äste ab, die innerhalb der Gefäßwand einen sekundären Plexus bilden; es ist durchaus möglich, wenn auch, wie ich glaube, noch nicht mit Sicherheit anatomisch festgestellt, daß durch Anastomosen zwischen den Fibrillen ein wirkliches Nervennetz gebildet wird. Von diesem Plexus (oder Nervennetz) aus werden die Fasern der Gefäßmuskelhülle innerviert. Die Anordnung scheint sehr ähnlich jener, die Hofmann (1907) für die Muskulatur von Darm und Blase beschrieben hat. Wie Hofmann angibt, ist der sekundäre Plexus in diesen Organen ein echtes Netzwerk von Fibrillen, doch hat er nicht entscheiden können, ob jede Faser einen gesonderten fibrillären Endplexus bildet oder ob zwischen allen Fibrillen ein allgemeines Anastomosieren stattfindet. E. Müller (1920) hat das Vorhandensein echter Fibrillennetze im Vagussystem des Haifischmagens nachgewiesen.

Die sympathische Innervation der Capillaren.

In Analogie zu den größeren Gefäßen hätten wir zu erwarten, daß die Capillaren ebenfalls vom Sympathicusgrenzstrang aus innerviert werden und sich kontrahieren, wenn ihre sympathischen Fasern gereizt werden. Sie erinnern sich, daß dies gerade der Befund von Steinach und Kahn an der Froschnickhaut war, und in der Tat hatten solche Überlegungen zu ihren Versuchen geführt. In den letzten Jahren ist für die Capillaren verschiedener anderer Gewebe die Innervation durch sympathische Fasern nachgewiesen. Hooker (1920) fand, daß elektrische Reizung des Halssympathicus zu ausgesprochener Verengerung ebenso von Capillaren und Venchen wie von Arterien in der Haut des Katzenohrs führte, und in meinem Laboratorium haben wir dieselbe Beobachtung am Ohr albinotischer Kaninchen gemacht, das für die Untersuchung im durchfallenden Licht sehr geeignet ist. An den Hinterbeinen von Fröschen haben wir die sympathische Innervation eingehender untersucht (Krogh, Harrop und Rehberg 1922). Wir reizten die unteren Ganglien (8—10) des Sympathicusstrangs, was eine Verengerung zuerst an den Arterien und einige Sekunden später auch an den Capillaren der Schwimmhaut bewirkt. Im allgemeinen gelang es uns nicht, die Capillaren sich bis zum Verschluß kontrahieren zu lassen. Wie schon im

vorigen Vortrag erwähnt, kann man mit genügend starker Vergrößerung die Kontraktionen von den Punkten aus in Gang kommen sehen, wo die Kerne der Rougetzellen liegen. Die Capillaren in den Beinmuskeln werden ebenfalls durch Reizung der sympathischen Ganglien beeinflußt und kontrahieren sich zuweilen vollständig. Es besteht Grund zur Annahme, daß jede einzelne Rougetzelle von einer sympathischen Faser versorgt ist und von ihr zur Kontraktion gebracht werden kann.

Sympathischer Tonus der Capillaren.

Wenn beim Frosch die sympathischen Ganglien entfernt werden oder weiter unten der Ischiadicus durchschnitten wird, dann kommt es an den Schwimmhautcapillaren zu einer kürzer oder länger andauernden Erweiterung, woraus folgt, daß sie wie die Arterien vom sympathischen System tonisch innerviert sind. Zuweilen findet die Erweiterung sofort statt, wie es für die Arterien die Regel ist, aber häufiger braucht sie eine halbe Stunde oder mehr zu ihrer Entwicklung. Man könnte annehmen, daß dies vom Reiz der Nervendurchschneidung herrührt, aber mechanische Reizung ist für sympathische Fasern gewöhnlich unwirksam und würde auf alle Fälle schon in kurzer Zeit abgeklungen sein, und die wahrscheinliche Erklärung ist vielmehr im Einfluß eines andern tonischen Mechanismus zu suchen, von dem ich später noch einiges zu sagen haben werde.

Während der Tonus der Arterien gewöhnlich schon wenige Tage nach dem Ausfall der sympathischen Einflüsse wiederhergestellt ist, sind die Capillaren in der Regel sehr langsam in der Wiedergewinnung ihres Normalzustands und blieben in einem Falle sogar für einen Zeitraum von 100 Tagen erweitert.

Am Katzenohr suchte Hooker (1920) vergeblich nach einem Einfluß der Durchschneidung des Halssympathicus auf die Weite der Capillaren und Venchen, aber am Kaninchenohr haben Rehberg und ich sie nach der betreffenden Operation deutlich sich erweitern sehen. In diesem Fall können wir zwar nicht unmittelbar ausschließen, daß die infolge der Durchschneidung eintretende arterielle Erweiterung durch Zunahme des Capillardrucks für die beobachtete Reaktion verantwortlich wäre, aber wir haben andere später anzuführende Gründe dafür, daß die Capillaren des Ohrs

unter dem beständigen Einfluß eines starken sympathischen Tonus stehen. Wie die Arterien gewinnen die Capillaren des Kaninchenohrs ihren Tonus ein oder zwei Tage nach Durchschneidung des Halssympathicus wieder.

Wenn sich der Tonus nach Nervendurchschneidung wiederhergestellt hat, so ist, wie wir am Frosch beobachtet haben, die Regulierung des Capillarzustandes in der Schwimmhaut gewöhnlich sehr unvollkommen. Zustände starker Zusammenziehung wechseln ab mit mehr oder weniger vollständiger Erschlaffung. Breslauer (1919) hat entsprechende Beobachtungen an Patienten mit Nervenverletzungen gemacht und erwähnt die „spontanen" Schwankungen von Ischämie zu Hyperämie und umgekehrt.

Die tonische sympathische Innervation von Capillaren kommt wahrscheinlich sehr verbreitet im Wirbeltierorganismus vor. Immerhin gibt es einige wenige Organe, in denen sie zu fehlen scheint. Zu diesen gehört die Froschzunge, wenn auch der Tatbestand noch nicht ganz sichergestellt ist. Elektrische Reizung der Zungennerven bewirkt unter Umständen Kontraktion einiger Arterien, hat aber keinen verengenden Einfluß auf Capillaren, und wenn die Fortleitung von Impulsen im Nerven durch Abkühlung zum Gefrierpunkt oder wirkliches Gefrieren des Nerven gesperrt wird, erfolgt gewöhnlich eine mäßige Arterienerweiterung, aber die Reaktion der Capillaren ist so gering, daß sie wahrscheinlich durch den erhöhten Blutdruck zu erklären ist, dem sie durch die Arterienerschlaffung ausgesetzt werden. Doch ist es möglich, daß es zu einer Erweiterung gekommen wäre, wenn die Unterbrechung längere Zeit angedauert hätte.

Dilatatoreninnervation der Capillaren.

Wenn die Zungennerven eines Frosches (besonders der Glossopharyngeus) mechanisch durch Quetschen gereizt werden, kommt es in der Zunge zu einer deutlichen Hyperämie, die auf Erweiterung von Capillaren sowohl wie von Arterien beruht[1]). In einigen Fällen überwog sogar die Capillarerweiterung in solchem Maße,

[1]) Es ist mir nicht gelungen, diese capillare Hyperämie durch elektrische Reizung zu erzielen, aber, wie ich sehe, hat Bruck (1909) sie an einer Zungenhälfte durch faradische Reizung des N. Glossopharyngeus hervorgerufen.

daß der Blutstrom in ihnen sichtlich langsamer wurde. Diese dilatatorische Wirkung entwickelt sich nach einer Latenzzeit von mehreren Sekunden oder sogar von $^1/_4$—$^1/_2$ Minute. Sie läßt sehr allmählich innerhalb 15 Minuten oder mehr nach. Diese vasodilatatorischen Reaktionen erinnern an die „antidrome" Gefäßerweiterung, die an den Beinen von Säugetieren durch mechanische Reizung des Ischiadicus hervorgerufen wird und, wie Bayliss (1901 und 1902) gezeigt hat, in Hinterwurzelfasern ihren Ursprung hat. Bayliss' Versuche haben keinen bestimmten Beweis dafür gegeben, daß die Capillaren bei seinen antidromen Erweiterungen beteiligt sind, und im Fall der Froschzunge liegt anderseits kein bestimmter Beweis vor, daß die Reize auf dem Wege von Hinterwurzelfasern geleitet werden. An den Hinterbeinen des Frosches jedoch läßt sich leicht nachweisen, daß Reizung der hinteren Wurzeln eine Erweiterung von Capillaren sowohl als von Arterien in Haut und Schwimmhaut hervorruft. Dies hat zuerst Doi (1920) gezeigt, und Krogh, Harrop und Rehberg (1922) haben es bestätigt, die allerdings fanden, daß es wahrscheinlich nur eine beschränkte Zahl von Capillaren in der Schwimmhaut ist, die auf Reizung der hinteren Wurzeln ansprechen. Daß die Arterienerweiterung nicht für die beobachteten Capillarreaktionen verantwortlich sein kann, hat Doi durch Anwendung einer Dosis Acetylcholin gezeigt. Dieses Gift bewirkt maximale Erweiterung der Arterien und verhindert dadurch, daß sie ihrerseits noch auf Nervenreizung ansprechen. Unter diesen Umständen kann die beobachtete Capillarerweiterung nur auf Erschlaffung ihres eignen Tonus beruhen.

In den Capillaren von Froschmuskeln scheint die antidrome dilatatorische Innervation gering zu sein und zuweilen zu fehlen. Bayliss fand an Säugetieren, daß die dilatatorische Wirkung von Hinterwurzelreizung, plethysmographisch gemessen, durch Häutung des Beins so gut wie ganz aufgehoben wurde. Man hat daran zu denken, daß wahrscheinlich sehr wenige Hinterwurzelfasern zu den Muskeln gehen im Vergleich zu den vielen, welche die Haut versorgen.

Krogh und Rehberg haben vergeblich versucht, durch elektrische oder mechanische Reizung der sensiblen Nerven am Kaninchenohr eine Erweiterungsreaktion hervorzurufen. Doch sind selbst in diesem Fall einige später anzuführende Gründe,

die auf eine Innervation der Capillaren durch sensible Fasern hindeuten. Wie dem auch sein mag, so haben wir in den klinischen Symptomen der als Herpes zoster bekannten Hautkrankheit einen sehr deutlichen Beweis dafür, daß zahlreiche Capillaren von Beinen und Rumpf und wenigstens die Mehrzahl der Capillaren vom Kopf in unmittelbarer Verbindung mit Hinterwurzelfasern stehen und erweitert werden, wenn jene, wahrscheinlich mechanisch, durch pathologische Vorgänge gereizt sind. Der Herpes zoster ist dadurch ausgezeichnet, daß solche Vorgänge, gewöhnlich entzündlicher Art, in einem oder mehreren Spinalganglien oder im Ganglion Gasseri stattfinden. Die ersten Symptome sind Erweiterungen kleiner Gefäße einschließlich Capillaren und Venchen in der Zone, die unmittelbar von den Fasern aus dem erkrankten Ganglion innerviert wird, und die Übereinstimmung ist so genau, daß eine reflektorische Erweiterung, die durch den gewöhnlich mit den Anfangsstadien des Herpes zoster verknüpften Schmerz verursacht wäre, ausgeschlossen werden kann. Die einzige Möglichkeit scheint zu sein, daß die Impulse auf dem Wege der Hinterwurzelfasern unmittelbar zu den Hautgefäßen geleitet werden, und die vorliegenden Tatsachen sprechen dafür, daß es eine allgemeine Eigentümlichkeit bei Wirbeltieren ist, daß Hautgefäße und namentlich Capillaren unmittelbar mit Hinterwurzelfasern verbunden sind, und daß auf diesem Wege geleitete Impulse Erweiterung der betreffenden Gefäße hervorbringen.

Bayliss hat im Fall der von ihm untersuchten Säugetiere den sichern, endgültigen Nachweis geführt, daß die in Betracht kommenden dilatatorischen Fasern nicht zu unterscheiden sind von gewöhnlichen bipolaren sensiblen Fasern mit ihren Zellen im Spinalganglion, die nach beiden Seiten mit Peripherie und Rückenmark in Verbindung stehen. An Fröschen haben wir gefunden, daß keine Degeneration eintritt, wenn die hinteren Wurzeln zwischen den Spinalganglien und dem Rückenmark durchschnitten werden.

Es ist kaum nötig, die Tatsache zu betonen, daß unsere Kenntnis der Capillarinnervation noch höchst unvollkommen ist. Nur sehr wenige Organe am Frosch und ein oder zwei Säugetiere sind untersucht. Man weiß nichts von der Nervenversorgung der Capillaren in Organen wie Darm, Drüsen oder Zentralnervensystem, ob sie tonischen Impulsen vom Grenzstrang des Sympathicus unter-

worfen sind oder nicht, ob sie mit besonderen dilatatorischen Fasern, die zum kraniosakralen oder vielleicht sogar zum sensiblen Nervensystem gehören, versehen sind oder nicht. Es liegt da noch ein weites und wahrscheinlich sehr fruchtbares Feld für künftige Forschung. Immerhin setzt uns das, was wir zur Zeit wissen, in Stand, Einblick in den Mechanismus gewisser Gefäßreflexe zu gewinnen, an deren Beschreibung und Erörterung ich jetzt gehe.

„Reflexerythem" und einige verwandte Gefäßreaktionen.

Wenn beim Menschen eine Nadel so über die Haut geführt wird, daß sie eine schmerzhafte Empfindung hervorruft, oder wenn sonst irgendwie eine Schmerzempfindung hervorgebracht wird, z. B. durch die Wirkung hoher oder sehr tiefer Temperaturen oder der verschiedensten Chemikalien, so entsteht auf den Reiz hin nach einer kurzen Latenzzeit ein roter Bezirk von unregelmäßiger Form und variabler Größe, der den unmittelbar gereizten Punkt umgibt. Der Punkt selbst kann je nach Art und Stärke des Reizes verschiedene Reaktionen zeigen; aber hiermit haben wir es jetzt nicht zu tun, sondern beschränken unsere Aufmerksamkeit auf das umgebende Erythem. Mikroskopische Untersuchung der erythematösen Haut und Vergleich mit normaler Haut läßt erkennen, daß die Röte davon herrührt, daß eine große Anzahl von Hautcapillaren und kleinen Venen, die gewöhnlich geschlossen oder wenigstens sehr eng sind, nun offen und verhältnismäßig weit sind. In diesen erweiterten Gefäßen fließt ein rascher Blutstrom, der anzeigt, daß auch die Arterien und Arteriolen des affizierten Bezirks weiter geworden sind.

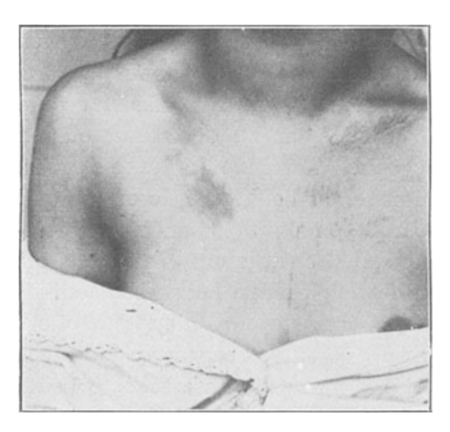


Abb. 25. Reflexerythem nach Nadelstich. (Nach L. R. Müller.)

Ein ähnlich aussehendes und ebenfalls von einer Erweiterung von Capillaren sowohl als von Arterien herrührendes Erythem läßt sich an der Haut vieler Tiere hervorrufen und in allen Einzelheiten z. B. an den enthaarten Ohren von Albinokaninchen und an Zunge und Haut vom Frosch untersuchen. Den Mechanismus dieses Erythems haben am Menschen Müller (1913) und Ebbecke (1917), am Kaninchenohr Rehberg und ich, und am Frosch Harrop, Rehberg und ich (1922) untersucht.

Bei den Säugetieren haben wir es mit einem echten Reflex zu tun. Die Rötung unterbleibt, wenn die Haut durch Cocain anästhesiert ist oder wenn die den gereizten Punkt versorgenden sensiblen Nervenfasern vorher durchschnitten sind; sie wird ferner verhindert, wenn das Rückenmark im Niveau des Eintritts jener Fasern zerstört ist, und schließlich, wenn die zu den betreffenden Gefäßen gehenden sympathischen Fasern durchschnitten sind.

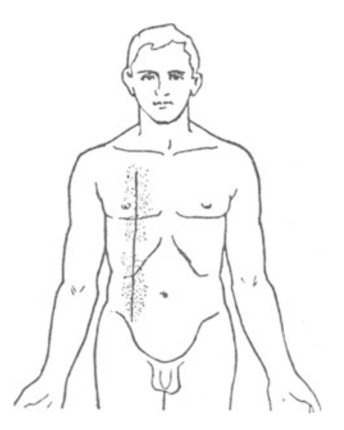


Abb. 26. Reflexerythem fehlt in der dem zerstörten Rückenmarksabschnitt entsprechenden Zone. (Nach L. R. Müller.)

Der Reflexbogen der Reaktion verläuft daher von den Schmerzpunkten in der Haut entlang den Hinterwurzelfasern zum Rückenmark und in sympathischen Fasern zu den Gefäßen zurück. Der Reflexweg innerhalb des Rückenmarks ist kurz, und die Schmerzempfindung, die den Reflex gewöhnlich begleitet, hat unmittelbar nichts mit ihm zu tun. Müller hat Fälle beschrieben, in denen eine kurze Strecke des Rückenmarks zerstört war. Dann war das Reflexerythem in der dem zerstörten Abschnitt entsprechenden Hautzone aufgehoben, aber oberhalb und unterhalb davon erhalten, wie Abb. 26 zeigt. Natürlich waren die Körperteile unterhalb der Verletzung unempfindlich.

Ersichtlich haben wir denselben Reflexbogen wie in dem eben besprochenen Erythem in dem Lovénreflex (1866). Lovén fand, daß eine Hautgefäßerweiterung durch Reizung des zentralen Stumpfes eines sensiblen Nerven infolge reflektorischer

Erschlaffung des sympathischen Tonus hervorgerufen werden kann. Rehberg und ich haben am Kaninchenohr beobachtet, daß an dem Reflex die Capillaren unmittelbar, so gut wie die Arterien, beteiligt sind.

Ebbecke (1917) stellt fest, daß ein Reflexerythem sich an der Oberfläche innerer Organe wie Leber und Niere nicht erzielen läßt.

Wenn die Zunge eines tief narkotisierten Frosches (R. esculenta) ausgespannt und eine Nadel quer über die Oberfläche geführt wird, so entwickelt sich ein 2—4 mm breiter hyperämischer Bezirk nach einer Latenzzeit von wenigen Sekunden. An einer anämischen Zunge werden dabei eine Anzahl geschlossener Capillaren eröffnet und stark erweitert, wobei auch die den hyperämischen Bezirk versorgenden Arterien stromaufwärts in der Zunge weiter werden. Wie bei Säugetieren wird diese Reaktion durch Cocainanästhesie der Zungenoberfläche aufgehoben, und man würde hiernach natürlich erwarten, daß sie denselben reflektorischen Charakter hätte wie bei Säugetieren. Dies ist aber nicht der Fall, da Durchschneidung aller Zungennerven nicht den geringsten Einfluß darauf hat. So ist die Möglichkeit eines echten Reflexes ausgeschlossen. Daß die Ausbreitung der Reaktion von dem direkt gereizten Strich auf dem Wege der Nervenfasern stattfindet, läßt sich aus der Latenzzeit schließen und aus der Geschwindigkeit der auf die Latenzzeit folgenden Ausbreitung und wird weiter durch den Umstand bewiesen, daß Degeneration der Nerven die Entwicklung des Erythems verhindert und die Gefäßreaktion auf den direkt gereizten Strich beschränkt. Wie aus diesen Befunden folgt, haben wir es mit einem lokalen nervösen Mechanismus zu tun, an dem einerseits wahrscheinlich sensible Nervenendigungen beteiligt sind, da ja Cocainisierung die Reaktion aufhebt, und anderseits natürlich jene Fasern, deren mechanische Reizung zu Erweiterung führt und die, nach den vorher angeführten Gründen, als sensible Fasern angesehen werden.

Es lassen sich zwei verschiedene lokale Mechanismen denken, wie das Schema in Abb. 27 veranschaulicht. Im ersten Schema ist angenommen, daß die einzelnen Nervenfasern sich in Fibrillen aufsplittern, von denen einige in Verbindung mit den contractilen Elementen der Gefäße stehen. Wenn eine oder mehrere der Fibrillen

oder ihrer (hypothetischen) Endorgane gereizt werden, breitet sich der Reiz auf alle Zweige jener Nervenfaser aus und bewirkt Erschlaffung der capillaren und arteriellen Muskelzellen, mit denen sie verbunden ist. Das ist der ursprüngliche Gedanke eines antidromen lokalen Reflexes, zu dem Bruce (1910) kam, um seine Beobachtungen an der Conjunctiva von Säugetieren zu erklären. Das zweite Schema entspricht einer Auffassung, zu der Bardy (1915) bei Untersuchung der Einzelheiten lokaler vasomotorischer Reizreaktionen an der Conjunctiva geführt wurde. Er nimmt eine Reizung sensibler Nervenendigungen an, die durch besondere Zweige der betreffenden Fasern zu lokalen vasomotorischen Ganglienzellen und von da weiter zu den Gefäßen geleitet wird.

Die experimentellen Befunde an der Froschzunge lassen sich am besten unter der einfacheren Annahme erklären, daß sensible Nervenfasern direkt mit den contractilen Zellen verbunden sind. Unter der Voraussetzung, daß der Reiz zunächst einer autonomen Ganglienzelle übermittelt würde, wäre zu erwarten, daß alle von dieser Zelle innervierten Elemente gleichzeitig und in gleichem Grade reagierten, und es läge kein Grund vor, warum der gereizte Punkt jedesmal die stärkste Reaktion gäbe. Nun ist es aber durch sehr vorsichtige mechanische Reizung eines einzelnen Punktes möglich, den Reizerfolg auf eine 2—4 Rougetzellen entsprechende Capillarlänge zu beschränken und ihn von diesem Minimum allmählich in sehr kleinen Stufen zu einem Maximum zu steigern, wo sich der Erfolg auf einen Capillarbezirk von 5 qmm und mehr und auf eine 5—10 mm lange Strecke der zuführenden Arterie ausbreitet. Wir müssen also annehmen, daß die Nervenfasern, welche die kleineren Arterien und Arteriolen begleiten, Fibrillenäste zu deren Muskulatur abgeben, bevor sie sich schließlich in eine Anzahl von Ästen aufspalten, welche die Schleimhaut und ihre Capillargefäße versorgen. Ein auf einen der Äste ausgeübter Reiz muß in dem Ast in zentraler Richtung entlang laufen, wird sich aber überall, wo es zu einer Gabelung kommt, zwischen dem Stamm und dem andern Ast verteilen. In Analogieschluß zu dem, was vom Verhalten in den Nervennetzen niederer Tiere bekannt ist, dürfen wir eine Abschwächung bei der Verteilung erwarten,

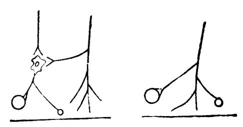


Abb. 27. Zwei mögliche Schemata vom Axonreflex.

und diese Annahme erklärt in einfacher Weise den Umstand, daß der Bezirk, auf den sich die Reaktion ausbreitet, wenigstens im großen ganzen von der Stärke des Ursprungsreizes abhängt.

In einigen späteren Versuchen hat Rehberg gefunden, daß chemische Reizung eines Punktes der Froschzunge mittels Silbernitrat zu einer deutlichen Hyperämie führt, die einen großen Teil der Zungenoberfläche in Mitleidenschaft zieht. Diese Reaktion, die ebenfalls ein lokaler Reflex ist und nach Durchschneidung der Zungennerven erhalten bleibt, hat ihr genaues Gegenstück an der Haut, wo wir ihre Bedeutung sogleich erörtern werden.

An Haut und Schwimmhaut des Frosches (R. temporaria) sind die Reaktionen auf lokale Reize etwas komplizierter. Eine scharf lokalisierte, sehr schwache mechanische Reizung kann Erweiterung einer Capillare über eine kurze Strecke hin verursachen, aber ein stärkerer Reiz bewirkt oft Zusammenziehung. Sowohl die Erweiterung wie die Zusammenziehung finden nach einer Latenzzeit von einigen Sekunden statt, und bei der Zusammenziehung beteiligen sich unter Umständen nahezu gleichzeitig mehrere Nachbarcapillaren, die von dem direkt unter dem Mikroskop gereizten Punkt mindestens mehrere Zehntel Millimeter entfernt sind, und ebenso ein Teil der zu den sich kontrahierenden Capillaren führenden Arterie.

Eine Ausbreitung der Reaktionen über größere Entfernungen läßt sich nur nach Reizung der Arterien beobachten. Eine sehr schwache mechanische Reizung, wie sie zustande kommt, wenn man mit einem weichen Haar sanft über eine Arterie hin reibt, kann dazu führen, daß sich die Arterie in einer Länge von mehreren Millimetern erweitert, aber ein stärkerer Reiz, etwa ein Nadelstich, bringt dieselbe Arterienstrecke zur Zusammenziehung und sogar zu vollständigem Verschluß. Wird die Arterie dabei verletzt und durchbohrt, so kommt die biologische Bedeutung jener Reaktion schön zum Vorschein. Nach einer Latenz von wenigen Sekunden wird die Arterie verschlossen und bleibt es für viele Minuten; wenn sie sich wieder öffnet, ist der aus der Wunde ausgetretene Blutstropfen geronnen, und weiteres Bluten ist verhindert.

Während eine Reaktion wie das Reflexerythem der Säugetiere sich in der Froschschwimmhaut durch mechanische Reizung nicht

hervorrufen läßt, ist sie leicht zu erzielen durch Ätzung, z. B. mit einem kleinen Silbernitratkrystall. Nach einer Latenz von etwa 10 Sekunden erweitern sich sämtliche Arterien zwischen den beiden Zehen, zwischen die der Krystall gelegt ist, und oft außerdem eine beträchtliche Anzahl der Arterien zwischen benachbarten Zehen. Wenige Sekunden später kommt es auch bei vielen Capillaren zu einiger Erweiterung, die in der Hauptsache unabhängig ist von der durch die Arterienerweiterung verursachten Zunahme von Druck und Strömungsgeschwindigkeit.

Um den Mechanismus dieser verschiedenen Gefäßreaktionen in der Froschhaut aufzuklären, haben wir eine Reihe von Versuchen angestellt.

Dabei ist natürlich der erste Punkt, der einer Prüfung bedarf, die Frage, ob die Reaktionen auf einen lokalen Mechanismus zurückzuführen oder reflektorischer Art sind. Da sie alle, einschließlich das über die ganze Schwimmhaut ausgebreitete Erythem nach chemischer Reizung, durch eine Durchschneidung des Ischiadicus nicht im geringsten beeinflußt werden, folgt, daß sie lokalen Mechanismen zuzuschreiben sind.

Nach den zahlreichen histologischen Untersuchungen, die vorliegen, ist es höchst unwahrscheinlich, daß lokale Ganglienzellen in den Extremitäten existieren, und so kommen zur Erklärung der Reaktionen, insofern sie als nervös bedingt anzusehen sind, nur folgende zwei Nervenarten in Betracht: die sympathischen, deren künstliche Reizung Zusammenziehung von Arterien und Capillaren bewirkt, und die Hinterwurzelfasern, deren Reizung Erweiterung bewirkt.

Wir haben keinen sicheren Beweis dafür, daß die lokale Capillarerweiterung nach mechanischer Reizung durch Nerven vermittelt ist, da keine deutliche Ausbreitung über den unmittelbar gereizten Punkt hinaus beobachtet ist. Die Kontraktion von Capillaren nach starker mechanischer Reizung beruht ersichtlich auf demselben Mechanismus wie die entsprechende Arterienkontraktion, ist aber der experimentellen Behandlung schwerer zugänglich. Wir lassen daher diese beiden Reaktionen hier außer Betracht und beschränken uns auf folgende drei: Die Kontraktion von Arterien über lange Strecken hin nach starker mechanischer Reizung, die Erweiterung von Arterien auf lange Strecken nach schwacher mechanischer Reizung und das allgemeine „Erythem“,

das durch chemische Reizung zustande kommt. In allen diesen Fällen kommt es, nach einer kurzen Latenzzeit, zu einer Ausbreitung mit solcher Geschwindigkeit und in solcher Entfernung, daß eine Leitung der Impulse auf Nervenbahnen als die einzige Möglichkeit erscheint.

Die Annahme, die sich hier aufdrängt, ist das Vorhandensein eines besondern Axonreflexmechanismus sowohl im sympathischen als im sensiblen Fasersystem. Wenn ein genügend kräftiger mechanischer Reiz auf sympathische Fasern oder Fibrillen trifft, so setzt er, wie wir annehmen, eine Erregungswelle in Gang, die in beiden Richtungen vom Reizpunkt aus verläuft, sich auf alle derselben Faser zugehörige Fibrillen ausbreitet und Kontraktion aller von diesen Fibrillen versorgten Muskelzellen bewirkt. Die beobachteten Reaktionen zwingen uns nicht dazu, das Vorhandensein eines echten fibrillären Netzwerks sympathischer Fibrillen anzunehmen, sondern lassen sich durch den in der Arterienwand vorgefundenen Faserplexus erklären, unter der Voraussetzung, daß jede dieser Fasern eine große Zahl von Muskelzellen längs der Arterie und einige von ihnen außerdem eine gewisse Anzahl von Rougetzellen an Capillaren versorgen.

Zur Erklärung der Erweiterungsreaktionen postulieren wir Hinterwurzelfibrillen oder Endorgane, die für mechanische und chemische Reizung empfindlich sind. Mechanische Reizung von passender Stärke bewirkt eine in einige Entfernung reichende Erweiterung, aber die Reaktion wird nicht ganz zuverlässig sein, denn derselbe Reiz trifft auch das antagonistische sympathische System. Anderseits betrifft ein chemischer Reiz das dilatatorische System allein, und wenn die chemische Wirkung andauert, kommt es zu einer Reizsummation, die zu beträchtlichem Erfolge führt. Um die Ausbreitung des Erfolgs über nahezu die ganze Schwimmhaut einer Pfote zu verstehen, hat man entweder anzunehmen, daß sich jedes Neuron nahezu über die ganze Oberfläche der Pfote verästelt, oder, daß die Neurone in der Peripherie durch ihre Fibrillen in Form eines echten Nervennetzes zusammenhängen, in dem eine Erregungswelle von ihrem Ausgangspunkt sich nach allen Seiten ausbreiten kann und dabei nur das Dekrement erleidet, das von ihrer Verteilung auf eine wachsende Zahl von Bahnen herrührt. Die erste dieser Annahmen hat vieles gegen sich, während die zweite zwar sich einstweilen nur auf sehr

wenige zuverlässige histologische Daten stützen kann, aber doch keine innere Unwahrscheinlichkeit hat.

Um diese den Mechanismus der Reaktionen betreffenden Annahmen zu prüfen, haben wir eine Reihe von Degenerationsversuchen angestellt. Sind unsere Voraussetzungen richtig, so muß es durch operative Beseitigung der sympathischen Ganglien an einem der Hinterbeine eines Frosches möglich sein, die lokalen Kontraktionsreaktionen aufzuheben und durch Beseitigung der Spinalganglien die Dilatationsreaktionen aufzuheben.

Unsere ersten Serien von Degenerationsversuchen sind als unvollständige Nervendurchschneidungen zu bezeichnen. Wir vermuteten damals noch nicht das Vorhandensein von Nervennetzen oder die Versorgung mit sympathischen Fasern längs der Beinarterien unabhängig von den großen Nervenstämmen.

Wir erwarteten, daß Ischiadicusdurchschneidung, nach einer zur Degeneration ausreichenden Zeit, alle lokalen Reflexe zum Verschwinden bringen würden, fanden aber, daß sie nur abgeschwächt wurden nach einem Zeitraum von etwa 40 Tagen, während dessen sie zuerst normal, dann sehr deutlich gesteigert und dann anormal waren. Bei einigen wenigen Fröschen, die 100—150 Tage nach der Operation noch lebten, wurden schließlich die lokalen Reflexe fast wieder normal.

Wir erwarteten, daß einfache Durchschneidung der vorderen und hinteren Wurzeln vom 9. und 10. Nerv, die das Bein versorgen, keinen Einfluß auf die lokalen Reflexe haben würden, da ja die trophischen Zentren der in Betracht kommenden Nervenfasern dabei unversehrt blieben, und fanden diese Erwartung bestätigt.

Wir erwarteten, daß operative Entfernung der 9. und 10. Spinalganglien die Erweiterungsreaktion nach schwacher mechanischer Reizung aufheben würde, fanden aber, daß sie nur für einen Zeitraum zwischen dem 50. und 100. oder 150. Tage abgeschwächt wurde. In ähnlichen Versuchen, bei denen die 8. bis 10. Sympathicusganglien entfernt waren, war der Erfolg eine ähnliche Abschwächung der Kontraktionsreaktion für einen Zeitraum zwischen dem 50. und 120. Tage.

Berücksichtigt man die anatomischen Beschreibungen (Eugling 1908), so wird wahrscheinlich, daß bei allen diesen Versuchen doch noch eine gewisse Zahl derartiger Zellen, die wir zu entfernen

beabsichtigten, in ungestörter Verbindung mit den Endorganen in der Schwimmhaut geblieben war, und so erklären sich die Befunde unter der weiteren Annahme, daß diese Zellen die vollständige Degeneration des ganzen Fibrillennetzes, mit dem sie in Verbindung stehen, verhindern und allmählich ihre Erholung bewirken.

In einigen späteren Versuchen haben wir uns bemüht, eine vollständige Entnervung eines Froschschenkels zu erreichen. So zogen wir den Ischiadicus vom Knie aufwärts bis zum Wirbelkanal heraus und entfernten auch die 8. bis 10. Sympathicusganglien. Oder wir durchschnitten auch die Art. femoralis, um den periarteriellen Plexus auszuschalten, durch den vielleicht Fasern bis hinab zur Schwimmhaut gelangten[1]). Leider starben bei den letzteren Versuchen die Tiere, bevor die Degeneration sich voll entwickeln konnte, aber bei den andern fanden wir die lokalen Erweiterungsreflexe nach 80 Tagen völlig aufgehoben; mechanische Reizung gab nun keine Arterienerweiterung mehr, und die Wirkung eines Silbernitratkrystalls blieb durchaus auf den Bezirk beschränkt, in dem das Silbernitrat diffundierte und sich als Silberchlorid niederschlug. Die Arterienkontraktion auf starke mechanische Reizung dagegen war vorhanden und ganz normal, und das Fehlen der Degeneration des sympathischen Systems spricht sehr für eine Innervation längs der Arterien selbst und für das Vorhandensein eines sympathischen Netzwerks von Fibrillen, die nur mit wenigen Fasern in Verbindung zu bleiben brauchen, um nicht zu degenerieren.

Dieser Gedanke peripherer Nervennetze, die aus den reichlich anastomosierenden Fibrillen der entsprechenden Nervenfasern gebildet werden, ist freilich so neu, daß er in mehrfacher Beziehung histologisch sowohl wie physiologisch geprüft und bestätigt werden

---

[1]) Früher war es uns nicht gelungen (Krogh, Harrop und Rehberg 1922), einen Beweis für eine Nervenfaserversorgung längs der Art. femoralis zu finden. Wir können jedoch durch streng lokale mechanische Reizung der Arterie unter dem Mikroskop Kontraktion über eine Strecke von 2—3 mm nach beiden Seiten vom Reizpunkt aus erzielen. Dabei kommt es am Reizpunkt selbst häufig zu einer sehr scharf lokalisierten Erweiterung. Die Kontraktion dauert mehrere Minuten an, ganz wie in den kleinen Arterien der Peripherie. Für den Versuch eignen sich am besten ganz kleine Frösche.

muß, und kann einstweilen nur als vorläufige Arbeitshypothese gelten. Meiner persönlichen Meinung nach dürfte er sich als eine fruchtbare Hypothese erweisen, und ich möchte es für lohnend halten, die Hautsinne am Menschen daraufhin zu prüfen unter der Annahme des Vorhandenseins solcher Netzwerke, die alle Sinnespunkte jedes Spezialsinns untereinander verknüpfen und das „Lokalzeichen“ einer Empfindung durch die, ein „Leitungsmuster“ (Sherrington S. 179) ausmachende, Kombination der Fasern bestimmen, welche den Impuls zum Gehirn hinauf übermitteln.

Wie uns diese Untersuchungen gelehrt haben, ist der nervöse Mechanismus bei der Entstehung eines lokalen Erythems nach Anbringen eines schmerzhaften Reizes bei den Säugetieren sehr verschieden von dem beim Frosch und wahrscheinlich bei andern kaltblütigen Wirbeltieren. In keinem der Fälle hat die Schmerzempfindung etwas mit der Reaktion zu tun, sondern bei den niederen Tieren ist sie von einem streng lokalen Axonreflex in sensiblen Fasern abhängig, während sie bei den höheren durch einen echten Rückenmarksreflex mit kurzem Reflexbogen hervorgebracht wird. Dies stimmt mit der allgemeinen Richtung der Entwicklung im Nervensystem der Wirbeltiere überein, bei der eine „Tendenz“ zur zunehmenden Zentralisierung unverkennbar ist. Immerhin kann man erwarten, daß der ältere, „niedrigere“ Reaktionstyp, mindestens als „Rudiment“, noch bei den höheren Tieren zurückbleibt. Und das ist in der Tat der Fall. Sogar beim Menschen selbst läßt er sich nachweisen, obgleich die Kombination mit dem echt reflektorischen Erythem seine Auffindung ziemlich erschwert hat.

Am Kaninchenohr haben Rehberg und ich gefunden, daß eine unter dem Mikroskop vorgenommene mechanische Reizung mit einer sehr dünnen Nadel oder einem Haar zunächst eine sofort eintretende Erweiterung der gereizten Capillarschlinge bewirkt, dann, nach einer wesentlich von der Temperatur des Ohres abhängenden Latenzzeit von wenigen Sekunden bis zu einer halben Minute, Erweiterung umgebender Capillaren auf eine Entfernung von etwa 1 mm und schließlich Erweiterung der diese Capillaren versorgenden Arterie. Man sieht die Capillaren zunächst weiter und danach die Strömung in ihnen rascher werden. Die zur Entstehung dieser Reaktion erforderliche Reizstärke ist so klein,

daß sie auf der menschlichen Haut kaum fühlbar ist und kein Reflexerythem hervorbringt. Daß wir es dabei mit einem lokalen Mechanismus zu tun haben, läßt sich mittels Durchschneidung der vorderen und hinteren Ohrnerven zeigen, was mindestens keinen unmittelbaren Einfluß auf die Reaktion hat, obgleich das Ohr gänzlich empfindungslos wird und das reflektorische Erythem natürlich aufgehoben ist. Mit fortschreitender Degeneration in den durchtrennten (hauptsächlich sensiblen) Nerven wird die Reaktion nach zwölf Tagen deutlich abgeschwächt, bis sie nach 19 Tagen ganz verschwunden ist. Ich glaube nicht, daß diese Reaktion, die so geringfügig ist, daß sie überhaupt nur mikroskopisch erkennbar ist, funktionelle Bedeutung besitzt, sondern möchte sie vielmehr für ein echtes physiologisches Rudiment halten.

In andern Fällen dagegen scheint das Axonreflexerythem eine wirkliche Funktion zu haben. Bruce (1910) hat die Entzündung untersucht, die an der Conjunctiva von Kaninchen durch einen Tropfen Senföl hervorgerufen wird. Wie er findet, lassen sich die Symptome, welche maximale Capillarerweiterung einschließen, durch Lokalanästhesie mit Cocain erheblich vermindern und werden durch einfache Durchschneidung der zur Conjunctivaloberfläche führenden sensiblen Nerven nicht beeinflußt, fallen aber aus, wenn den durchschnittenen Nerven Zeit zur Degeneration gelassen ist. Er zieht daraus den richtigen Schluß, daß die Symptome auf einem lokalen nervösen Mechanismus beruhen müssen, und stellt die Hypothese eines Axonreflexes in sensiblen Fasern auf. Bruces Befunde hat dann Bardy (1915) im ganzen bestätigt und erweitert; nur hielt er für nötig, den schon erwähnten komplizierten nervösen Mechanismus anzunehmen. In eine Erörterung dieser Theorien will ich mich nicht einlassen, um so weniger, als ich glaube, daß die Frage erneuter experimenteller Untersuchung bedarf mit Unterstützung des Mikroskops und unter Anwendung von weniger drastischen Reizmethoden.

In einer neueren sehr interessanten und wertvollen Arbeit hat Breslauer (1919) an der menschlichen Haut die Reaktionen auf Senföl untersucht. An normaler Haut bewirkt Senföl bekanntlich eine schmerzhafte Empfindung und eine beträchtliche lokale Hyperämie, die man für echt reflektorisch anzusehen geneigt ist.

Breslauer findet, daß bei der Reaktion ein echter Reflex in der Tat eine wichtige Rolle spielt und verantwortlich ist für ihre Ausbreitung auf einen Bezirk, der beträchtlich über den mit dem Senföl in Berührung gekommenen Bezirk hinausgreift, aber die Reaktion an Ort und Stelle der Applikation findet er bei seinen Kranken unbeeinflußt in Fällen, wo der entsprechende Rückenmarksabschnitt oder die hinteren Nervenwurzeln zerstört waren, und ebenfalls in frischen Fällen von Durchtrennung des zugehörigen Spinalnerven, während sie nach Degeneration dieses Nerven ausfiel. In besonderen Versuchen zeigte Breslauer, daß eine Degeneration der contractilen Gefäßelemente selbst nicht in Frage kam; denn diese reagierten prompt auf lokale Kälteapplikation mit einer Kontraktion, der nachträglich, wenn die Kälte stark genug war, eine Erschlaffung folgte. Auch in diesen Fällen sind wir also zur Annahme eines lokalen nervösen Mechanismus genötigt. Daß an dem Mechanismus sensible Fasern beteiligt sind, hat Breslauer in Versuchen an der eignen Haut gezeigt, wobei er durch Novocain eine Lokalanästhesie herstellte und fand, daß die Reaktion auf Senföl im anästhetischen Gebiet ausfiel. Die Lokalanästhesie dauerte nur ungefähr 20 Minuten, und es ist sehr bezeichnend, daß die Reaktion wieder zu erscheinen anfing, als die subjektive Schmerzempfindung zeigte, daß die Nervenendigungen sich von der Novocainlähmung erholt hatten.

Der Mechanismus der Temperaturregulierung.

Eine andere Gefäßreaktion, die am Kaninchenohr sehr auffällig ist und auch an der menschlichen Haut eine bedeutende Rolle spielt, ist von unserm Standpunkt aus beachtenswert, weil sie sehr deutlich den wesentlichen Unterschied zwischen arteriomotorischer und capillarmotorischer Kreislaufsregulierung zum Ausdruck bringt.

Wenn ein Kaninchen narkotisiert und in Rückenlage aufgebunden wird, ist es nicht imstande, seine Körpertemperatur aufrechtzuerhalten, sondern muß künstlich warmgehalten werden. Wird dabei die Mastdarmtemperatur über die Norm erhöht, so werden die Ohren sehr heiß, d. h., ihre Temperatur ist nur 1—2° unter Mastdarmtemperatur. Die größeren Arterien der Ohren sind stark erweitert, und man kann in ihnen den Puls sowohl

sehen wie fühlen. Wird das Tier abgekühlt und sinkt die Körpertemperatur bis zu einem bestimmten Punkt, der etwas unter der Norm liegt, wobei es einigermaßen auf die Tiefe der Narkose ankommt und kleine individuelle Unterschiede bestehen, so kontrahieren sich plötzlich die Ohrarterien, und die Temperatur der Ohren fällt bis auf wenige Grad über Zimmertemperatur. Diese Reaktionen sind weitgehend unabhängig von der Temperatur, der die Ohren selbst ausgesetzt sind, und werden durch die Körpertemperatur bestimmt, zu deren Regulierung sie dienen, da der Wärmeverlust ersichtlich vermindert wird, wenn die Temperatur der Ohren nahezu der Lufttemperatur gleich wird, und vermehrt wird, wenn sie derjenigen der inneren Organe nahekommt.

Die gewaltigen Änderungen der Ohrdurchblutung infolge dieser Reaktionen sind von verhältnismäßig nur geringen Änderungen in der Ohrenfärbung begleitet, und bei mikroskopischer Untersuchung stellt sich heraus, daß die Capillaren hierbei nur in geringem Maße und zuweilen überhaupt nicht beteiligt sind. So kommt die große Zunahme der Durchblutung, die bei Erhöhung der Körpertemperatur über die Norm eintritt, durch eine Erweiterung von Arterien und Arteriolen zustande. War die Zahl offener Capillaren vorher sehr klein, so kommen noch einige dazu, die geöffnet werden, aber es sind ganz wenig im Vergleich zu denen, die sich bei lokaler Reizung öffnen und erweitern. Die Venchen und Venen werden natürlich etwas weiter infolge der vermehrten Durchströmung, und so entsteht eine gewisse, mit bloßem Auge erkennbare Rötung. Doch tut das der Tatsache keinen Abbruch, die durch Vergleich dieser Reaktion mit dem lokalen Erythem deutlich hervortritt, daß nämlich die Farbe der Haut hauptsächlich von der Weite der Hautcapillaren abhängt und nicht von der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in ihnen, während die Temperatur der Haut in erster Linie durch die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes bestimmt wird, die ihrerseits vom Kontraktionsgrad der Arterien und Arteriolen abhängt.

Diese Regeln gelten für die verschiedensten Fälle und können als Richtlinien dienen, die eine angenäherte Schätzung der vasomotorischen Reaktionen in vielen Organen durch einfache Inspektion und Temperaturschätzung oder -messung gestatten. Eine ausgesprochene Änderung der Blutfärbung eines Organs

bedeutet immer eine Änderung im Kontraktionszustand seiner Capillaren, sagt aber nichts über den Zustand der Arterien oder der Strömungsgeschwindigkeit aus.

Die Temperaturveränderungen sind dabei nur in den Organen zu verwerten, deren Stoffwechsel nicht ausreicht, um sie auf Körpertemperatur zu halten, und die daher großenteils durch das sie durchfließende Blut geheizt werden. Bei solchen Organen bedeutet ein großes Temperaturdefizit eine geringe Strömungsgeschwindigkeit, während ein kleines Defizit einen raschen Strom anzeigt. Stewart (1911) hat eine sinnreiche Methode ausgearbeitet, durch welche die Wärmeproduktion einer Hand, gemessen mit einem einfachen calorimetrischen Verfahren, zur quantitativen Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeit in den Gliedmaßen verwertet wird.

Der Mechanismus der Hautgefäßreaktionen, der zur Regulierung der Körpertemperatur dient, ist leidlich gut bekannt. Unsere Versuche zeigen, daß die efferenten Nervenbahnen zum dorsalen Sympathicussystem gehören, da beim Kaninchen Durchschneidung des Halssympathicus einer Seite die temperaturregulierenden Änderungen im entsprechenden Ohr aufhebt. Als afferente Bahn gelten beim Menschen allgemein die Fasern, die von den Temperatursinnesorganen in der Haut herkommen, aber obgleich ein derartiger Reflex zweifellos vorhanden ist, so ist doch seine Bedeutung als ein Teil des Mechanismus zur Temperaturregulierung etwas überschätzt. Es läßt sich experimentell am Kaninchen zeigen, daß, auch wenn die Haut über Körpertemperatur erwärmt wird, dadurch keine beträchtliche Zunahme der Durchblutung zustande kommt, wenn nicht die Körpertemperatur mindestens normal ist, während anderseits eine Zunahme der Körpertemperatur sicheren Erfolg hat, selbst wenn die Haut von sehr kalter Luft umgeben ist. Die auf sympathischen Bahnen zur Regulierung der Körpertemperatur ausgeschickten Bahnen mussen ihren Ursprung innerhalb des Körpers haben, und die Versuche von Barbour (1921) und andern machen es beinahe zur Gewißheit, daß ein Nervenzentrum, welches unmittelbar für Temperaturänderungen empfindlich ist und die Wärmeregulierung beherrscht, vorhanden ist und seinen Sitz im Corpus striatum des Gehirns hat.

Der vasomotorische Psychoreflex.

Bindet man ein Kaninchen ohne Narkose auf und macht die Ohren für die mikroskopische Beobachtung des Kreislaufs zurecht, so bleibt das Tier gewöhnlich, sofern es warm gehalten und nicht gestört wird, für lange Zeit völlig ruhig. Jedes plötzliche Geräusch, eine leichte Erschütterung des Tisches oder selbst ein plötzliches starkes Licht jedoch kann das Tier erschrecken und einige Muskelbewegungen veranlassen. Zur selben Zeit findet dann oft eine sehr deutliche Gefäßreaktion in den Ohren statt: Die Capillaren und Arteriolen kontrahieren sich, und man kann sogar mit bloßem Auge die Ohren blasser werden sehen. Diese Kontraktion dauert nur wenige (2—5) Sekunden und wird von einer ausgesprochenen capillaren Hyperämie abgelöst, die allmählich im Laufe einer Minute oder mehr verschwindet. In manchen Fällen ist die Gefäßreaktion die einzige sichtbare Folge der Störung. Hier läuft die afferente Bahn des Reflexes ersichtlich in den spezifischen sensorischen, akustischen oder optischen Nerven, die efferente Bahn sowohl für die Kontraktion wie für die folgende Dilatation der Gefäße im Grenzstrangsympathicus, da Durchschneidung der sympathischen Fasern die Reaktion im betreffenden Ohr aufhebt, während Durchschneidung der sensiblen Ohrnerven keinen Einfluß hat. Leichte Narkose verhindert völlig alle Reaktionen von diesem Typus, und obgleich zum endgültigen Beweis noch weitere Versuche nötig sind, haben wir doch guten Grund zur Annahme, daß wir es in diesem Falle mit einem Reflexbogen zu tun haben, der typische Hirnzentren einschließt, und der seinem Wesen nach zum selben Typus gehört wie die, welche für die emotionellen Gefäßreaktionen beim Menschen verantwortlich sind.

Wie jeder weiß, äußern sich diese Reaktionen in deutlichen und manchmal ganz plötzlichen Änderungen der rötlichen Hautfarbe. Das bedeutet, daß sie hauptsächlich durch Tonusschwankungen in den Capillaren und Venchen hervorgebracht sind. Obgleich dieser Punkt nicht besonders untersucht ist, glaube ich, daß die Arteriolen sich ebenfalls gewöhnlich und vielleicht immer beteiligen, da das Rotwerden von einer Erhöhung der Hauttemperatur begleitet zu sein scheint, während die vor Furcht oder Sorge erblaßte Haut sprichwörtlich kalt ist.

In Analogie zu den Ergebnissen am Kaninchenohr nehme ich an, daß affektive Blässe, wenigstens in der Hauptsache, durch eine Zunahme des sympathischen Tonus der kleinen Hautgefäße zustande kommt, während das Rotwerden auf einer reflektorischen Erschlaffung dieses Tonus beruht.

Zuweilen wird das Erröten einer antidromen Innervation durch Hinterwurzelfasern zugeschrieben. Solche Innervation ist unwahrscheinlich angesichts der Tatsache, daß operative Entfernung des sensiblen Trigeminusnerven beim Menschen die emotionellen Gefäßreaktionen im entsprechenden Gebiet des Gesichts nicht aufhebt und überhaupt nicht beeinflußt.

Fünfter Vortrag.

Reizreaktionen der Capillaren.

Bekanntlich haben die verschiedensten Reize Einfluß auf den Kontraktions- oder Erschlaffungszustand glatter Muskeln, und von dieser allgemeinen Regel machen die Rougetzellen, die contractilen Elemente der Capillarwand, keine Ausnahme. Sie werden von mechanischen Reizen, wie wir sahen, stark beeinflußt, sind in verwickelter Weise von der Temperatur des umgebenden Mediums und den Temperaturänderungen abhängig und können mehr oder minder vollständig erschlaffen unter dem Einfluß starken Lichtes. Die osmotische Konzentration der umgebenden Flüssigkeit, ihre Wasserstoff- und Hydroxylionen, zahlreiche anorganische und organische Stoffe von mehr oder minder gut bekannter Konstitution haben, wenn sie der Flüssigkeit zugesetzt werden, eine deutliche oder schwächere Wirkung, und schließlich haben wir die Wirkung von Stoffen zu berücksichtigen, die im Organismus selbst erzeugt und auf dem Blutwege als „chemische Boten" oder Hormone abgeschickt werden, um den Kontraktionszustand der Capillaren in allerlei Organen zu regulieren.

Der Versuch, die Faktoren, welche die contractilen Elemente der Capillarwand beeinflussen, in rationeller Ordnung zu gruppieren, ist, mindestens gegenwärtig, ein hoffnungsloses Unternehmen. Mit einem leichten Seufzer denkt man an die übliche und erfreulich einfache Einteilung der auf den allgemeinen Blutdruck wirkenden Stoffe in „pressorische" und „depressorische" und ist versucht, die auf die Rougetzellen wirkenden Faktoren in „constrictorische" und „dilatatorische" einzuteilen; aber eine solche Gruppierung würde prinzipiell ungefähr ebenso falsch und in ihrer Anwendung genau so schädlich sein, wie die Pressor-Depressoreinteilung selbst, da sie leicht Faktoren, die sich in der Art ihrer Wirkung unterscheiden, zusammenwirft und andere, die sich nur in ihrem Wirkungsgrad unterscheiden, auseinander-

reißt. Außerdem begegnen wir der Schwierigkeit, die zuweilen auch die schönste Pressor-Depressoreinteilung über den Haufen wirft, daß ein und derselbe Stoff oder physikalische Faktor, je nach Konzentration und Umständen, bald constrictorisch, bald dilatatorisch wirken kann.

Wie es allgemein in der physiologischen Forschung der Fall ist, verfolgen wir bei Untersuchung der Capillarreaktionen auf physikalische und chemische Reize eine doppelte Absicht. Unser Ziel ist, den Mechanismus (im weitesten Sinne des Wortes) jeder einzelnen untersuchten Reaktion zu verstehen und ferner die Bedeutung der Reaktionen zu verstehen, ihren Anteil an den feinen Regulierungen, mit denen der Organismus und das Organ sich den immer wechselnden Umgebungsbedingungen anpaßt. Beide Absichten sind im Auge zu behalten, und natürlich sind sie in vielen Fällen eng und untrennbar verbunden, aber im allgemeinen ist es wohl denkökonomisch richtiger, sie sowohl bei der Forschungsarbeit als bei der Mitteilung ihrer Ergebnisse möglichst getrennt zu halten.

Ich möchte die Reaktionen zuerst so behandeln, daß ich ihren Mechanismus zu analysieren versuche. Freilich sind die für die Analyse zur Verfügung stehenden Daten recht spärlich, und in vielen Fällen kommen wir nur zu dem negativen und gar nicht zufriedenstellenden Schluß, daß der Mechanismus zur Zeit noch ganz unbekannt ist.

Direkte und indirekte Capillarreaktionen.

Wenn eine Substanz auf einen Capillarbezirk wirkt und beispielsweise Erweiterung hervorbringt, so können wir nach den jetzigen physiologischen Kenntnissen die folgenden Mechanismen unterscheiden, von denen jeder bei der Reaktion, entweder allein oder in Verbindung mit einem oder mehreren andern, beteiligt sein kann.

Es kann sich entweder um eine „direkte“ Wirkung handeln oder um eine indirekte Wirkung durch Nerven oder ein anderes leitendes Gewebe. Der erste dieser Mechanismen schließt mehrere ganz getrennte Möglichkeiten ein. Die Substanz wirkt auf die contractilen Zellen selbst, sie wirkt auf ihre Myoneuralverbindungen, jene etwas hypothetischen Elemente, die zwischen den

Nervenfasern und Muskelzellen liegen und gewöhnlich von seiten der Nerven in Tätigkeit versetzt werden, oder schließlich sie wirkt auf die Gewebe im allgemeinen und ändert dabei in einer Weise, die sich vorläufig noch der näheren Bestimmung entzieht, die „Umgebung" der contractilen Zellen. Hoffentlich werden wir einmal imstande sein, durch Ausnutzung dieser Möglichkeiten zu einem Verständnis mancher jetzt noch unerklärlichen Widersprüche und Unterschiede in den Reaktionen zu kommen, aber zur Zeit kommen wir in der Regel nicht über das Stadium hinaus, wo wir als „direkte" alle die Reaktionen zusammenfassen, die sich auf den vom Reiz unmittelbar getroffenen Bezirk beschränken und sich nur insofern ausbreiten, als der Reizstoff selbst über die Applikationsstelle hinaus diffundiert.

Als „indirekte" Reaktionen fassen wir diejenigen zusammen, die, gewöhnlich nach einer kurzen Latenzzeit, außerhalb des unmittelbar gereizten Bezirks stattfinden. Bei indirekten Reaktionen muß der Reiz irgendwie fortgeleitet werden. Es ist möglich, daß die Rougetzellen an einigen Capillaren ein Syncytium bilden, in dem sich eine Kontraktion von einer zur andern Zelle fortpflanzen kann, aber die bisher gemachten Beobachtungen haben keine direkten Verbindungen zwischen den Zellen aufdecken können. Eine Fortleitung dieser Art würde als Kontraktion erscheinen, die langsam von einem Punkt aus längs einer Capillare fortschreitet. Beim Frosch haben wir diese Form der Kontraktion nie gesehen, aber es liegen einige Beobachtungen an der menschlichen Haut vor (Ebbecke 1917), die sich vielleicht auf diese Weise erklären. Im allgemeinen jedoch haben wir es zweifellos bei indirekten Reaktionen mit einer Fortleitung auf dem Wege von Nervenfasern zu tun. Hier haben wir wieder nach Möglichkeit zwischen den beiden verschiedenen, schon beschriebenen Mechanismen zu unterscheiden: Entweder haben wir es mit einem lokalen Axonreflex zu tun oder mit einem echten Reflex. Im ersten Falle werden wir nach unsern jetzigen Kenntnissen eine Ausbreitung des Erfolgs über einen sehr beschränkten Bezirk zu erwarten haben, der die direkt gereizte Stelle eng umgibt, während im Fall der echten Reflexe die Reaktion einen viel größeren Bezirk ergreifen kann mit unregelmäßigen, unscharfen Grenzen oder sogar Bezirke ergreift, die vom direkt gereizten ganz getrennt sind.

Überall, wo die Reaktion auf einen Reiz außerhalb und innerhalb des gereizten Bezirks wesentlich dieselbe ist, ist die natürliche Folgerung die, daß der Reiz primär auf Nerven wirkt, und in allen Fällen, wo überhaupt keine Ausbreitung stattfindet, müssen wir eine direkte Wirkung auf erregbares Gewebe ohne Vermittlung von Nerven annehmen, aber selbst mit der größten Sorgfalt bei der Anstellung und der größten Vorsicht bei der Deutung der Versuche ist es oft äußerst schwierig, zwischen einer direkten Wirkung und einer indirekten, durch Axonreflexe vermittelten zu unterscheiden, und ist stets die Möglichkeit im Auge zu behalten, daß beide Arten an derselben scheinbar einfachen Reaktion beteiligt sind.

Die Reaktionen der Capillaren auf Wärme und Kälte.

Der Einfluß der Temperatur und Temperaturänderungen auf kleine Blutgefäße einschließlich Capillaren in verschiedenen Organen von Kaninchen ist von Ricker in Magdeburg und seinen Schülern untersucht worden.

1910 beschrieb M. Natus, einer seiner Schüler, eine auf die Untersuchungen von Kühne und Lea begründete Methode zur Untersuchung des Kreislaufs im Kaninchenpankreas unter wenigstens annähernd normalen Bedingungen. Das Beobachtungsfeld wurde dauernd mit 0,9% Kochsalzlösung überspült, deren Temperatur willkürlich verändert werden konnte.

Das normale ruhende Pankreas wird als blaß mit engen Arterien beschrieben. Die Läppchen sind mit einem Netzwerk von Capillaren versehen, die am Rande des Läppchens so eng sind, daß die roten Blutkörperchen nur eins nach dem andern in einer Reihe hindurchkönnen, während die zentralen Capillaren weiter sind und gewöhnlich für zwei Blutkörperchen nebeneinander Platz lassen.

Wird das Pankreas mit 22° warmer Salzlösung bespült, so ist die einzige sichtbare Änderung, die verzeichnet ist, eine Verlangsamung des Blutstroms, wahrscheinlich, weil das Plasma einfach infolge der niedrigeren Temperatur viscöser wird, aber bei noch tieferen Temperaturen (7—5°) lehrt der Augenschein deutlich eine beträchtliche Kontraktion der Arterien; die dabei beobachtete und als Kontraktion beschriebene Entleerung von Capil-

laren beruht möglicherweise hauptsächlich auf einem Auswaschen der Blutkörperchen. Hohe Temperaturen (42—56°) rufen immer Capillarerweiterung hervor. Bei den höheren Temperaturen von 48—56° wird die Erweiterung bald maximal und kommt es zur Stase. An den Arterien ist der Erfolg hoher Temperaturen verwickelter. Anstieg der Temperatur bis etwa 45° bewirkt gewöhnlich eine Erweiterung der Arterien, obgleich gelegentlich Kontraktionen vorkommen. Bei noch höheren Temperaturen überwiegt die Kontraktion, obgleich anfänglich noch eine Erschlaffung eintreten kann. Bei 56° kontrahierte sich die unter Beobachtung stehende Arterie vollständig in einer halben Minute, öffnete sich dann ein wenig, um sich wieder zu kontrahieren; aber nach drei Minuten setzte eine Erschlaffung ein, die bald maximal wurde.

Die Versuche von Natus sind, soweit sie hohe Temperaturen betreffen, von Ricker und Regendanz (1921) wiederholt und bestätigt, die außerdem die Wirkung hoher Temperaturen am Ohr und an der Bindehaut von Kaninchen untersucht haben.

Nach Beseitigung der Haare tauchten sie das obere Drittel des Ohres von einem albinotischen Kaninchen für wenige Minuten in heißes Wasser und untersuchten die unmittelbaren Wirkungen und die Nachwirkungen dieser Behandlung. Sie finden, daß Temperaturen von 52—70° eine sehr ausgesprochene Hyperämie bewirken mit Erweiterung sowohl der Arterien als der Capillaren. Bei der niedrigsten untersuchten Temperatur kehren einige der Capillaren kurz nach der Einwirkung zur Norm zurück, während sie bei allen höheren Temperaturen erweitert bleiben. Dagegen kontrahieren sich die Arterien und sind gewöhnlich nach der Einwirkung eine Zeitlang ganz geschlossen. Diese Kontraktion findet bei Temperaturen unter 60° unmittelbar nach der Einwirkung statt. Nach Einwirkung von 60° erfolgt sie eine Minute später, nach 63—65° tritt die Kontraktion nach $2^1/_2$ Minuten ein, und nach 70° sind die Arterien überhaupt nicht mehr zur Zusammenziehung fähig.

An der Bindehaut haben sie auch den Erfolg weniger drastischer Temperaturen von 40° aufwärts geprüft. An diesem Gewebe ist als Wirkung der Wärmeapplikation nur die Erweiterung beobachtet. Drei Minuten dauernde Bespülung mit 40° warmer Salzlösung hat keinen mikroskopisch sichtbaren Erfolg. Durch Applikation von 42—44° werden die Arterien etwas erweitert, einige

neue Capillaren öffnen sich, und alle sichtbaren Capillaren werden etwas weiter, aber die Geschwindigkeit der Blutströmung nimmt ab, was bedeuten muß, daß die größeren Arterien, die den Bezirk versorgen, sich kontrahieren. Bei noch höheren Temperaturen werden alle Arterien und Capillaren stark erweitert, und in zahlreichen Capillaren kommt es zur Stase. In keinem Fall ist Arterienkontraktion als Nachwirkung beobachtet.

Die Versuche von Natus und von Ricker und Regendanz sagen nichts aus über den Mechanismus oder die Mechanismen der Temperaturreaktionen.

Wie bekannt, wird menschliche Haut, die der lokalen Einwirkung niedriger Temperaturen ausgesetzt wird, deutlich blasser, und es läßt sich leicht mikroskopisch bestätigen (Bruns und König 1920, Miss Carrier 1922), daß bei der Reaktion eine Kontraktion von Capillaren, Venchen und Arteriolen beteiligt ist, wie sie an der Hand, die in Wasser von 20° getaucht wird, beobachtet werden kann. Bei verlängerter Einwirkung von etwas niedrigeren Temperaturen und um so rascher, je niedriger die Temperatur ist, erschlaffen die Capillaren und Venchen, zuweilen nach wiederholten Kontraktionen von kurzer Dauer. Zuerst kann die arterielle Blutversorgung noch ausreichen, um eine rote Hyperämie zu unterhalten, aber gewöhnlich verengern sich die Arterien noch mehr, und die der Kälte ausgesetzte Haut wird cyanotisch. Diese Erschlaffung bei Kältewirkung ist wahrscheinlich ein direkter Einfluß der Temperatur auf die contractilen Zellen, die teilweise gelähmt werden.

Die erste Kontraktion in der Kälte ist eine zusammengesetzte Reaktion, teils reflektorisch, teils durch lokale Mechanismen bedingt. Wie im letzten Vortrag erwähnt, hat Breslauer gefunden, daß die lokale Blässe durch die Kälte in völlig anästhetischen Bezirken hervorgerufen werden konnte, deren spinale Nervenversorgung degeneriert war, was das Vorhandensein eines lokalen Mechanismus anzeigt. Anderseits sind von Wernoe (1920) und auch von Zak (1920) Reaktionen beobachtet, die, nach den jetzigen Kenntnissen von der Innervation, als reflektorisch anzusehen sind, wenn auch ihr Mechanismus keineswegs klar ist. Wernoe fand in Fällen von Darmerkrankung, daß die bekannten hyperästhetischen Hautbezirke, deren Lage dem Sitz der Erkrankung entspricht, sich objektiv demonstrieren lassen, wenn

man den Kranken mit entblößtem Körper der Zimmertemperatur aussetzt. Hierbei reagieren sie mit einem Erblassen, das deutlich stärker ist als an der übrigen Oberfläche.

Bei einigen Versuchen am Kaninchenohr, die Rehberg und ich anstellten, fanden wir, daß die Erweiterung infolge lokal applizierter Wärme auch zum Teil reflektorisch, zum Teil durch lokalen Mechanismus bedingt ist. Die Reflexhyperämie kann durch eine Durchschneidung entweder der sensiblen Nerven oder des Sympathicus aufgehoben werden. Der lokale Erfolg bleibt bestehen nach Durchschneidung und Degeneration aller Ohrnerven, einschließlich derer, die in der Wand der Hauptarterie verlaufen, und wir können daher mit gutem Grund annehmen, daß wir es in diesem Fall mit einer direkten Wirkung auf die Muskelzellen zu tun haben. Die lokale Erweiterung, die durch mäßige Hitze (ungefähr 50 ° C) am denervierten Ohr erzeugt ist, bleibt stundenlang nach dem Aufhören der Reizung bestehen.

In einigen wenigen, nicht ganz überzeugenden Versuchen an der Froschzunge habe ich gefunden, daß die lokale Applikation von 36 ° C eine ausgesprochene Erweiterung von Capillaren und Arterien hervorruft und der Erfolg durch Cocainisierung aufgehoben wird. Wahrscheinlich ist also die Reaktion durch den lokalen Axonreflexmechanismus bedingt, der im vorhergehenden Vortrag erörtert wurde. Es ist vielleicht auch erwähnenswert, daß am Frosch lokale Abkühlung ebenfalls Erweiterung bewirkte anstatt der Kontraktion, die ich erwartet hatte.

Die Reaktionen der Capillaren auf Licht.

Den Einfluß des Lichts auf die Capillaren hat ungefähr ein Vierteljahrhundert früher (1900) mein großer Landsmann Niels Finsen untersucht. Es sind nur wenige, einfach zu beschreibende Versuche, aber er hat sie mit jenem sicheren Instinkt ausgedacht, angestellt und gedeutet, der das Kennzeichen des Genies ist.

In einem seiner Versuche, auf den ich ausführlicher eingehen möchte, setzte Finsen seinen eignen Vorderarm, der weiß und unpigmentiert war, dem Licht einer 40 000 Kerzen starken Bogenlampe in einer Entfernung von 50 cm 10 Minuten lang aus und dann, da die Wärme in dieser Entfernung ziemlich unangenehm war, weitere 10 Minuten in einer Entfernung von 75 cm. An dem

Arm, dessen Photographie Abb. 28 zeigt, waren eine runde Quarzscheibe und eine Reihe Glasscheibchen — rot, gelb, grün, blau und farblos — mit Leim aufgeklebt, während zwei Buchstaben N F und andere Zeichen mit chinesischer Tusche auf den Arm gemalt waren. Die Leimflecken sind auf der Abbildung unter dem Bergkrystall und dem farblosen Glas zu sehen. Nach der 20 Minuten dauernden Belichtung wurden die Plättchen und das übrige entfernt, und der Arm war nun gleichmäßig rot ohne jeden merklichen Unterschied zwischen den bedeckten und unbedeckten Teilen. Dies Erythem, das durch die Wärmestrahlung bedingt war, hatte nach 2 Stunden erheblich abgenommen und die Fär-

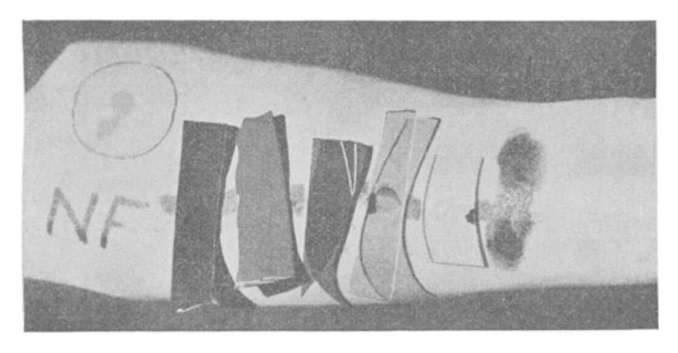


Abb. 28. Finsens Arm, fertig zum Versuch über den Einfluß des Lichts auf menschliche Haut. (Nach Finsen.)

bung des Arms war noch immer ganz gleichmäßig, aber nach 3 Stunden fing das charakteristische Lichterythem an, auf den unbedeckten Teilen zu erscheinen, erreichte ein Maximum nach 12 Stunden und nahm wieder ab nach 2 Tagen. Die chinesische Tusche und alle die verschiedenen Glasplättchen, auch das farblose Glas, hatten die Haut vor der Wirkung des Lichts vollständig zu schützen vermocht. Das Erythem unter dem Quarzplättchen war genau so deutlich wie an der unbedeckten Oberfläche, außer an der Stelle, wo die dünne Schicht des durchscheinenden Leims einen gewissen Schutz gewährt hatte. Die Ränder der Figuren waren scharf und gut begrenzt und entsprachen genau der ursprünglichen Zeichnung.

Quarz läßt das ganze Spectrum der ultravioletten Strahlen durch, während alle Glasscheiben die ultravioletten Strahlen

zurückhalten und zu einem kleineren oder größeren Teil auch die sichtbaren Strahlen absorbieren. Nach angestellten Messungen ließ das verwendete farblose Glas ungefähr 90% aller sichtbaren Strahlen durch. Die chinesische Tusche mußte natürlich alles Licht zurückhalten, aber die Wärmewirkung der Strahlen noch etwas steigern. Der Versuch lehrt also, daß das Lichterythem durch ultraviolette Strahlen erzeugt war.

In andern Versuchen hat Finsen gezeigt, daß die sichtbaren Strahlen vom violetten und blauen Ende des Spectrums ebenfalls auf die menschliche Haut wirken und durch genügende Konzentration und Expositionsdauer Lichterythem hervorbringen können.

Die Geschichte der Nachwirkungen des eben beschriebenen Versuchs ist vom Standpunkt der Capillarphysiologie sehr bezeichnend und wichtig. Das Erythem verschwand allmählich im Laufe von ungefähr 10 Tagen, und ihm folgte eine Degeneration der Epidermis und braune Pigmentierung, die natürlich die bedeckten Bezirke in ihrer ursprünglichen weißen Farbe beließ. Die Pigmentierung blaßte nur sehr langsam ab. Die Buchstaben waren noch nach $2^1/_2$ Monaten deutlich sichtbar, und sogar nach 5 Monaten konnte man die den Glasscheiben entsprechenden Bezirke noch erkennen. Nach etwa 6 Monaten jedoch war der Arm gleichmäßig weiß, aber selbst dann ließ sich eine deutliche Nachwirkung des Lichtes auf die Hautcapillaren feststellen: Wurde der Arm gerieben, so wurde die Haut rot, aber die Röte war weniger lebhaft in den Bezirken, die während des Versuchs bedeckt gewesen waren. Das Licht hatte eine gesteigerte Erregbarkeit der Capillarwand gegenüber dem mechanischen Reiz des Reibens hinterlassen.

Zwei Schüler von Finsen, Dreyer und Jansen (1905), haben das Lichterythem an der Froschzunge untersucht, wobei sie die Temperaturwirkung durch Lichtfilterung und Berieselung der Zunge mit kalter Salzlösung ausschlossen. Sie schützten die Umgebung durch Stanniol und exponierten nur einen Bezirk von 2,5 × 5 mm für Zeiten von etwa 5—30 Minuten. In dem exponierten Bezirk erweiterten sich alle Gefäße in wenigen Minuten, und in den Capillaren entwickelte sich rasch eine Stase. Die Grenze zwischen dem exponierten Bezirk und der unexponierten Umgebung war sehr scharf; jedes Gefäß zeigte beim Überqueren der

Grenzlinie eine plötzliche Abnahme des Durchmessers zur normalen Weite.

In einem ähnlichen Versuch drückte Jansen (1906) die Froschzunge zwischen Quarzplättchen, so daß sie während der Exposition völlig anämisch blieb. Wenn nachher das Blut wieder zugelassen wurde, entwickelte sich die normale Reaktion — Erweiterung und Stase — im exponierten Bezirk.

In einer weiteren Versuchsreihe durchschnitten Dreyer und Jansen bei albinotischen Kaninchen den Halssympathicus auf einer Seite und belichteten dann zwei kleine Stellen an beiden Ohren mit konzentriertem chemisch aktivem Licht, die eine 10 Minuten, die andere 30 Minuten lang. Während der Belichtung waren die Stellen anämisiert und sorgfältig gekühlt. Wie beim Menschen, begann die sichtbare Reaktion nach einer mehrstündigen Latenzzeit, aber jedesmal zuerst auf der Seite, auf der der Sympathicus durchschnitten war. Bei der 10 Minuten dauernden Belichtung wurde die Reaktion auf der operierten Seite sehr lebhaft, während sie auf der Kontrollseite nur schwach war. Bei der langen Belichtung setzte die Reaktion auf der Kontrollseite zwar viel später ein, wurde aber nach etwa 1—2 Wochen ebenso stark; wie die Autoren bemerken, wurde auf der operierten Seite die endgültige Restitution jedesmal etwa eine Woche früher erreicht.

Finsens Versuche am Menschen sowohl wie die Versuche an der Froschzunge zeigen überzeugend, daß wir es mit einer direkten Wirkung der chemisch aktiven Lichtstrahlen zu tun haben, da keine Spur einer Ausbreitung der Reaktion mittels Nervenfasern und kein Anzeichen einer Reflexwirkung vorhanden ist. Allerdings ist die Wirkung von recht eigentümlicher Beschaffenheit, da, besonders bei Säugetieren, so lange Zeit vergeht, bevor eine Änderung sichtbar wird. Es hat den Anschein, daß die Widerstandsfähigkeit der kleinen Gefäße gegen den Binnendruck des Blutes nur ganz allmählich herabgesetzt wird durch einen unbekannten Vorgang, der durch das Licht induziert wird und nachher von selbst ohne weiteren Reiz fortschreitet. Es liegt nahe, hier eine primäre Gewebsreaktion im Sinne Ebbeckes anzunehmen. Von Ärzten, die eine Lokalbehandlung mit konzentriertem Licht anwenden, habe ich mir sagen lassen, daß es möglich ist, mit einer halben Stunde Genauigkeit die Zeit voraus-

zusagen, die zwischen der Belichtung und dem Auftreten des Erythems vergehen wird.

Das Ergebnis der Versuche mit Nervendurchschneidung ist wahrscheinlich durch die Gefäßerweiterung zu erklären, die durch die Ausschaltung tonischer Impulse entsteht. Der Druck in den Arteriolen und Capillaren wird abnorm hoch, und wenn sie durch das Licht geschwächt sind, geben sie früher nach.

Wird die Haut des Menschen irgendwann während eines bestimmten Zeitraums nach einer Lichtentzündung von neuem starker Belichtung ausgesetzt, so ist die Reaktion erheblich abgeschwächt. Man schreibt das gewöhnlich der eingetretenen Pigmentierung zu, die das Licht von den empfindlichen Gewebselementen abhält. Es ist aber nicht allein das. C. With (1920) hat einige bemerkenswerte Versuche angestellt über die Reaktion von Vitiligobezirken, in denen sich keine Pigmentierung entwickelt, auf wiederholte Behandlung mit Finsenlicht. Sogar hier folgte eine deutliche Immunität für das Licht auf die durch die erste Behandlung bewirkte entzündliche Reaktion.

Die Reaktionen der Capillaren auf chemische Reize.

Zahlreiche Stoffe sind beschrieben, die auf die Capillarwand wirken und eine Änderung ihres Kontraktionszustandes herbeiführen. Fast alle diese Stoffe haben eine mehr oder minder kräftige gefäßerweiternde Wirkung und rufen bei lokaler Applikation einen Zustand von Entzündung hervor.

Heubner (1907) hat scharf unterschieden zwischen den entzündlichen Giften und den von ihm sogenannten Capillargiften. Nach ihm haben entzündliche Gifte eine Reizwirkung auf alle Gewebselemente und veranlassen mehr oder weniger deutliche Reaktionen selbst in Geweben, wo Blutgefäße fehlen. Eine der Reaktionen, auf deren Bedeutung Heubner besonderen Wert legt, ist der Schmerz, den die Einwirkung entzündlicher Gifte auf sensible Nervenendigungen hervorruft. Als echte Capillargifte bezeichnet Heubner diejenigen Stoffe, die eine selektive Wirkung auf die Capillarwand haben, deren Tonus sie vermindern oder aufheben, während sie Schmerzreceptoren nicht reizen und für gefäßloses Gewebe indifferent sind. Durch ihre Wirkung auf Capillaren können sie bei lokaler Applikation zu

sekundären Symptomen Anlaß geben, welche denen bei Entzündung ähneln.

Ich glaube, daß die Heubnersche Einteilung einen gesunden Kern hat, obgleich es viele Substanzen gibt, die zur Zeit nicht mit Sicherheit zur einen oder andern Gruppe gezählt werden können und obgleich es mir recht wahrscheinlich ist, daß die Gruppe der entzündlichen Gifte heterogen ist und Substanzen einschließt, die sich in ihrer Wirkungsweise fundamental unterscheiden.

Die Reaktionen auf entzündliche Gifte.

Ich will einige Beispiele anführen, um die von entzündlichen Giften hervorgebrachten Kreislaufsänderungen zu veranschaulichen. Ricker und Regendanz (1921) haben an Pankreas und Bindehaut des Kaninchens die lokale Wirkung einer Reihe von Stoffen untersucht. Darunter befindet sich das Jod, das durch Zusatz von zwei Teilen NaJ zu einem Teile J in Salzlösung gelöst ist und durch einen Berieselungsstrom von indifferenter Temperatur über den mikroskopisch beobachteten Bezirk geleitet wird. Sie finden, daß eine 3 Minuten dauernde Berieselung des Pankreas mit 0,002% Jod Kontraktion sowohl der Arterien als der Capillaren hervorbringt, während durch Applikation stärkerer Lösungen, 0,02—0,3%, die Anfangskontraktion etwa 15 Minuten nach Einwirkung der schwächsten und etwa 3 Minuten nach Einwirkung der stärksten dieser Lösungen einer allgemeinen Erweiterung der Capillaren Platz macht. Nach Anwendung einer 2 proz. Lösung ist keine Capillarverengung mehr festzustellen, obgleich sich die Arteriolen noch für eine kurze Zeit verengen.

Alle stärkeren Lösungen zeigen tagelang anhaltende Nachwirkungen, die sich durch leukocytäre Stase in den Capillaren und kleine Blutungen auszeichnen. Nach der schwächsten Lösung (0,002%) sind die Entzündungssymptome nach 55 Stunden nur gering, aber selbst in diesem Falle besteht eine anhaltende Capillarerweiterung mit beträchtlicher Zunahme in der Zahl der anwesenden weißen Blutkörperchen. In dem entzündlichen Stadium hat die Applikation von Adrenalin (0,1%) nicht den üblichen Erfolg einer arteriellen Kontraktion, sondern bringt eine allgemeine Stase im betroffenen Bezirk hervor.

An der Bindehaut wirkt das Jod insofern anders als die constrictorische Anfangswirkung, wenn überhaupt vorhanden, äußerst gering und flüchtig ist. Sie ist überhaupt nur einmal nach einer 0,005 proz. Jodlösung beobachtet. Die Erweiterung dagegen ist selbst nach einer 0,0005 proz. Jodlösung ausgesprochen, und sogar diese schwache Lösung zeigt sehr deutliche entzündliche Nachwirkungen, die 8 Tage dauern. Während des Entzündungsstadiums bewirkt Adrenalin nicht Verengung, sondern Erweiterung von Arterien und Capillaren und allgemeine Stase.

Zur Erklärung der Reaktionen nach Jod und vieler ähnlicher Reaktionen nach Anwendung anderer Stoffe nimmt Ricker eine bestimmte Anordnung vasomotorischer Nerven an, nämlich eine Gruppe constrictorischer Fasern, die sowohl Arterien wie Capillaren versorgen, und eine entsprechende antagonistische Gruppe dilatatorischer Fasern für dieselben Gefäße. Ferner nimmt er an, daß sehr schwache Reize für die constrictorischen Fasern unwirksam sind, aber durch Reizung ihrer Antagonisten Erweiterung verursachen. Stärkere Reize können Kontraktion hervorrufen durch ihre Einwirkung auf constrictorische Fasern, aber diese werden, wie er annimmt, leicht durch starke Reizung gelähmt, besonders an den Capillaren und Arteriolen. Nach Lähmung der Constrictoren an den kleineren Gefäßen erklärt die Reaktion der Dilatatoren, die als widerstandsfähiger vorausgesetzt werden, im Verein mit einer angenommenen Constriction größerer Arterien, die das Feld der mikroskopischen Beobachtung versorgen, die in diesem Stadium beobachteten Erscheinungen. Zum Beweis dieses Systems von Annahmen werden nur Überlegungen recht allgemeiner Art angeführt. Es ist nicht versucht, nachzuweisen, ob die Reaktionen der Ausbreitung fähig waren oder sich durch Degeneration oder Lähmung der als beteiligt angenommenen Nerven aufheben oder modifizieren ließen. Unter diesen Umständen lohnt es noch nicht, im einzelnen zu prüfen, ob die beobachteten Reaktionen der Erklärung entsprechen oder nicht.

Die wirkliche große Bedeutung der von Ricker und seinen Mitarbeitern angestellten Versuche liegt in der objektiven Untersuchung der lang ausgedehnten Nachwirkungen, die nach entzündlichen Reizen hinterbleiben. Diese Wirkungen lassen sich nicht auf eine besondere Reaktion der Nerven oder Gefäße zurück-

führen, die während der Applikation der Reizsubstanz stattfände, sondern wir müssen annehmen, daß eine Änderung in den allgemeinen Tätigkeiten der Gewebe angeregt ist, wobei wahrscheinlich alle vorhandenen Elemente beteiligt sind. Die Proliferation von Bindegewebszellen, die Zerstörung oder Alteration von Epithelzellen, die Änderungen der Erregbarkeit von Nerven und Gefäßen, wie sie durch die anormalen Reaktionen auf Adrenalin und andere Reize bewiesen werden, alles das zeigt an, daß sich Vorgänge höchst komplexer Natur abspielen, so daß der Versuch einer kausalen Analyse bei dem gegenwärtigen Stand unseres Wissens hoffnungslos erscheinen muß.

Es ist eine für diese Entzündungsreaktion sehr charakteristische Erscheinung, daß die Kreislaufs- und anderen Störungen, die mehrere Stunden oder Tage nach Applikation des Reizes zur Beobachtung kommen, viel ausgesprochener sind als die unmittelbaren Wirkungen. Es erinnert stark an die Reaktionen der Capillaren auf chemisch aktives Licht, wobei an der Haut der Säugetiere so gut wie gar kein unmittelbarer Erfolg auftritt, während die spätere Reaktion wesentlich entzündlicher Natur ist.

Ein Vergleich zwischen zwei Versuchen von Ricker und Regendanz, bei denen merklich die gleichen Anfangssymptome beobachtet wurden, während der nachträgliche Verlauf recht verschieden war, möge zur Veranschaulichung dienen.

1. Im Verlauf von 10 Minuten wird eine kleine Menge pulverisierten Bimssteins dreimal in die Conjunctiva eines Kaninchens gebracht, die dann sorgfältig mit Kochsalzlösung ausgewaschen wird. Der unmittelbare Erfolg ist eine starke Hyperämie der Oberfläche mit etwas Ödem und, nach wenigen Minuten, Stase auf der ganzen Oberfläche. Die tieferen Gefäße sind nicht betroffen.

Am nächsten Tag besteht noch eine allgemeine Hyperämie, aber kein Ödem mehr. Die tiefere Schicht von Capillaren sind nun ebenfalls etwas erweitert. Der Blutstrom ist schnell. Am 4. und 5. Tage ist makroskopisch keine Hyperämie zu sehen. Mikroskopisch sind die oberflächlichen Gefäße ein wenig erweitert, aber der Blutstrom ist jetzt langsam. Die Zahl offener Capillaren hat leicht zugenommen. Die tieferen Gefäße sind am 4. Tage schwach erweitert. Die Reaktion auf Adrenalin ist in diesem Stadium eine normale Constriction.

2. 0,01 mg Abrin in 0,1 ccm Kochsalzlösung werden in den Bindehautsack eingeträufelt. Das Auge wird 5 Minuten lang offen gehalten, während welcher Zeit die Flüssigkeit verschwindet. Es besteht leichte Hyperämie und geringes Ödem auf der Oberfläche. Alle mikroskopisch sichtbaren Gefäße sind erweitert. Die Strömung ist rasch. Dieser Anfangserfolg ist eher schwächer als der, der sich nach dem mechanischen Insult zeigte. Es besteht keine Stase. Aber sichtlich ist die Substanz in das Gewebe eingedrungen und hat auch die tieferen Gefäße in Mitleidenschaft gezogen.

8 Stunden später besteht makroskopisch ausgesprochene Hyperämie und leichtes Ödem der Bindehaut. Mikroskopisch sind alle sichtbaren Gefäße stark erweitert. An einem Teil der Oberfläche findet sich capillare Stase, sonst überall langsame Strömung. Am nächsten Tage enthält der Bindehautsack Eiter und ist sehr hyperämisch. Fast in allen oberflächlichen Gefäßen hat sich Stase entwickelt, und eine Anzahl capillarer Blutungen sind aufgetreten.

Während der beiden nächsten Tage nahmen die Symptome der Entzündung, besonders die Blutungen zu, aber danach setzten Erholungsvorgänge ein, und nach 15 Tagen war das Aussehen der Bindehaut so gut wie normal. Eine zweite Einträufelung von 0,01 mg Abrin, die am 15. Tage vorgenommen wurde, veranlaßte noch ausgesprochenere Entzündungserscheinungen, die selbst 32 Tage später nicht völlig zur Norm rückgebildet waren, indem die Capillaren besonders in den tieferen Schichten sich noch erweitert fanden. Aufgetropftes Adrenalin bewirkte in diesem Stadium eine unmittelbar einsetzende Hyperämie, aber nach 2—3 Minuten behauptete sich ein constrictorischer Erfolg an den Arterien der tieferen Schichten.

Daß die Gewebszellen selbst von dem Gift stark angegriffen waren, geht aus der Tatsache hervor, daß die Cornea trübe wurde und neue Capillaren sich entwickelten, die in den Rand der Hornhaut hineinwuchsen.

Obgleich der mechanische Insult im ersten der beiden Versuche eine leichte Entzündung veranlaßt hat, ist der Unterschied zwischen ihnen auffällig genug, um jeden Kommentar überflüssig erscheinen zu lassen.

Für bestimmte Substanzen läßt sich zeigen, und es gilt wahrscheinlich auch für mehrere andere, daß bei entzündlichen An-

fangssymptomen nervöse Reaktionen eine Rolle spielen. Bei meinen eigenen Versuchen an der Froschzunge bewirkte Jod (1% in Kaliumjodid), in sehr kleinen Tröpfchen unterm Mikroskop auf die Zunge gebracht, eine heftige Kontraktion der darunterliegenden Muskeln. Die Capillaren der Schleimhaut wurden stark erweitert, und die Erweiterung breitete sich in beträchtliche Entfernung aus. Die Arterien waren ebenfalls betroffen, aber ihre Erweiterung war nicht so ausgesprochen wie die der Capillaren.

War vorher Cocain auf die Schleimhaut gebracht bis zur Lähmung der sensiblen Nerven und Nervenendigungen, so hatte ein kleiner Jodtropfen keine Wirkung, und bei einem andern Versuch, bei dem Jod 1,5 mm entfernt von einem cocainisierten Bezirk aufgebracht war, wurde die Reaktion im Bereich des cocainisierten Bezirks sehr abgeschwächt, obgleich sie sich in ihn hinein ausbreitete.

In einem andern Versuch wurde das Jod auf die Schleimhaut gebracht, nachdem die Zungennerven durchschnitten und degeneriert waren. Es fand keine Muskelkontraktion statt, die direkt betroffenen Capillaren wurden etwas erweitert, aber eine Ausbreitung war nicht zu sehen.

Nach diesen Versuchen ist klar, daß bei der Reaktion auf Jod Nerven beteiligt sind. In diesem Fall sind die Nerven, die in Betracht kommen, wahrscheinlich die sensiblen Fasern, die mittels lokaler Axonreflexe Erweiterung hervorbringen.

Bei den Senfölversuchen von Bruce, Bardy und Breslauer, die schon ausführlicher im vorhergehenden Vortrag besprochen wurden, ist es ebenso deutlich, daß ein erheblicher Teil der Reaktion auf einer Wirkung des Giftes auf sensible Nervenendigungen beruht; aber Versuche, die Ricker und Regendanz an normalen, anästhetischen und entnervten Augen von Kaninchen anstellten, zeigen unwiderleglich, daß Senföl als kräftiges Gift auch auf die Gefäße selbst und aller Wahrscheinlichkeit nach allgemein auf die Gewebe wirkt[1]).

---

[1]) In meiner Arbeit über die Gefäßreaktionen an der Froschzunge (1920) ist irrtümlich bemerkt, daß Senföl keinen Einfluß auf die Capillaren jenes Organs habe. Die Wirkung ist aber sehr deutlich.

Sechster Vortrag.

Die Reaktionen der Capillaren auf Reize.

(Fortsetzung.)

Capillargifte.

Als typischen Vertreter der Substanzen, die eine selektive Wirkung auf die contractilen Elemente der Capillarwand zeigen, hat Heubner das Goldsalz $AuCl_4Na + 2 H_2O$ untersucht und beschreibt die Wirkungen bei intravenöser Injektion der Substanz in letaler Dosis an Säugetieren (Kaninchen, Katze und Hund). Für ein Kaninchen ist die letale Dosis ungefähr 15 mg pro Kilo Körpergewicht. Für die Fleischfresser ist sie etwa 3 mal so groß. Während der Injektion fängt der Blutdruck an zu sinken und erreicht danach, weiter sinkend, in wenigen (nicht über 10) Minuten den Nullpunkt, wobei der Tod eintritt, obgleich das Herz noch kurze Zeit weiterschlagen kann. Die Sektion ergab in den parenchymatösen Organen und auch in Lungen und Muskeln einen abnorm großen Blutgehalt und häufiges Vorkommen von Blutungen aus kleinen Gefäßen. Die Eingeweide, besonders der leere Magen, das Duodenum und Jejunum der Fleischfresser, waren abnorm injiziert mit zahlreichen tiefroten Flecken in der Schleimhaut, trotzdem die Tiere, bevor sie zum Versuch gebraucht waren, einen Tag gefastet hatten. In mehreren Fällen fanden sich beträchtliche Blutmengen in der Leibeshöhle, obgleich keine makroskopischen Wunden zu entdecken waren.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe zeigte erweiterte und sehr zahlreiche Capillaren, erweiterte Venchen und sehr zahlreiche mikroskopische Blutungen aus Capillaren und Venchen, besonders in Leber, Lungen und Nieren. Die kleinen Arterien waren überall kontrahiert, in den meisten Fällen sogar bis zum Verschluß des Lumens.

Diese Sektionsbefunde zugleich mit dem plötzlichen Abfall des arteriellen Drucks, der dem Tode voraufgeht, zeigen deutlich,

daß wir es mit einer Erschlaffung der Capillaren und Venchen zu tun haben, die so hochgradig war, daß nur ein Bruchteil des in sie ergossenen Blutes zum Herzen zurückkehren konnte, um den Kreislauf in Gang zu halten.

Ein noch deutlicheres Bild der Reaktion hat Heubner erhalten durch mikroskopische Beobachtung des Mesenteriums curarisierter Frösche vor, während und nach Injektion von Goldsalz in eine Schenkelvene. Durch sorgfältige Präparation sorgte Heubner für normalen Kreislauf im Mesenterium. Injektion von 0,5 ccm einer 0,1 proz. Goldsalzlösung läßt unmittelbar keine Wirkung erkennen, aber nach $^1/_2$—1 Minute, wenn das Gift ins Mesenterium gelangt, öffnen sich ganz plötzlich eine sehr große Anzahl neuer Capillaren. Das Maschenwerk der durchbluteten Capillaren wird verdreifacht oder vervierfacht, und makroskopisch ändert sich die Farbe des vorgelagerten Eingeweideteils von Blässe zu deutlicher Röte. Sehr bald danach wird der Kreislauf deutlich langsamer und kommt nach wenigen Minuten überhaupt zum Stillstand. Das Tier hat sich, wie Heubner treffend sagt, „in seine eigenen Capillaren verblutet".

Heubner führt eine Reihe von andern Substanzen an, die als Capillargifte wirken. Dazu gehören mehrere Doppelsalze von Schwermetallen aus der Gold- und Eisengruppe, Arsen und die organischen Basen Emetin und Sepsin. Zum Teil zeigen sie natürlich noch andere toxische Eigenschaften außer den Wirkungen auf die Capillarwand, welch letztere nur dann dominierend hervortreten, wenn die Stoffe in geeigneter Konzentration direkt in die Blutbahn gebracht werden. Für einige von ihnen, besonders wenn sie in nicht unmittelbar tödlichen Dosen verabreicht sind, erscheinen die Darmcapillaren als Prädilektionsstelle: Dort bewirken sie eine ungemein starke Hyperämie der Schleimhaut mit vielen capillaren Blutaustritten.

Zur Klasse der Capillargifte ist auch das Histamin zu rechnen, mittels dessen Dale und Richards 1918 ihre schöne Untersuchung über Capillarreaktionen anstellten, über die mein zweiter Vortrag ausführlich berichtete. Als Ergebnis der Untersuchung zeigte sich, wie wir uns erinnern, daß kleine Dosen Histamin, Katzen (oder andern Fleischfressern) intravenös injiziert, eine flüchtige Blutdrucksenkung hervorriefen, die sich durch die Analyse auf Capillarerweiterung zurückführen ließ.

Dale und Laidlaw (1919) haben die noch auffälligeren Folgen untersucht, die sich bei Einführung größerer Histaminmengen in den Kreislauf herausstellen. Die Blutdruckänderungen, die sich bei Injektion einer einzelnen großen Dosis (1—2 mg Histamin pro Kilo) an Katzen zeigen, werden durch die Folgen des Giftes an andern Organen kompliziert, aber die Hauptwirkung ist ein sehr ausgesprochener Abfall des arteriellen Blutdrucks, der in wenigen Minuten einen Stand von 50—30 mm erreicht. Durch langsame Infusion einer verdünnten Histaminlösung lassen sich die anfänglich auftretenden Unregelmäßigkeiten der Wirkung vermeiden, und die Blutdruckkurve, die dann entsteht, zeigt als

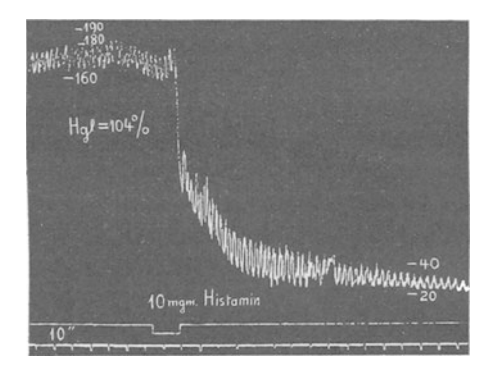


Abb. 29. Wirkung von 10 mg Histamin auf den Blutdruck beim Hund. (Nach Dale und Laidlaw.)

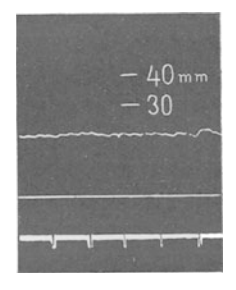


Abb. 30. Fortsetzung von Abb. 29. 11 Minuten später. (Nach Dale und Laidlaw.)

erste Wirkung den raschen Druckabfall, der dem nach einer einzelnen kleinen Dosis entspricht, und darauffolgend ein langsameres Absinken, während dessen die Pulswellen allmählich kleiner werden, bis sie schließlich fast ganz verschwinden. Wird das Herz in diesem Stadium betrachtet, so kann es noch in kräftigem Schlagen begriffen sein, aber es treibt nur sehr wenig Blut in die Arterien des Körperkreislaufs, weil die Blutzufuhr aus den Venen des Körperkreislaufs, die schlaff und leer daliegen, versagt.

In diesem Stadium ergibt intravenöse Injektion einer genügend großen Kochsalzmenge eine rasche Wiederherstellung des Schlagvolumens und entsprechenden Anstieg des Blutdrucks, was zeigt,

daß weder die Herzkraft noch der periphere arterielle Widerstand beeinträchtigt waren.

Da das Blut nicht zum Herzen zurückgekehrt ist, muß es sicher irgendwo angesammelt sein, und Dale und Laidlaw suchten systematisch danach. Wie schon erwähnt, fehlte es in den großen Venen, und das arterielle System zeigte sich auch nur wenig bluthaltig. „Es blieben nur die Capillaren und Venchen übrig, und hier schließlich ließen sich Zeichen der Blutansammlung erkennen. Am deutlichsten waren die Anzeichen im Fall der Baucheingeweide, vielleicht infolge der größeren Durchsichtigkeit der Gewebe. Wurde in den früheren Stadien der hauptsächlichen Blutdrucksenkung die Bauchhöhle eröffnet, so zeigten die Eingeweide eine diffuse, etwas trübe Rötung, und das Maschenwerk der Venchen trat deutlich vor. Das Pankreas sah purpurn und kongestioniert aus."

In den Skelettmuskeln ließ sich bei den gewöhnlichen Versuchen keine deutliche Blutansammlung feststellen, aber wenn vorher durch Bluttransfusion von einer andern Katze ein Zustand von Plethora hervorgebracht war, so war die allgemeine periphere Anschoppung bei der Histaminwirkung sehr auffällig. Die Skelettmuskeln waren tief rot und sichtlich stark bluthaltig. Zweifellos werden also auch die Muskelcapillaren vom Histamin erschlafft, obgleich sie wahrscheinlich dem toxischen Einfluß etwas länger Widerstand leisten können.

Recht lehrreich ist der Vergleich zwischen der Wirkung des Histamins und einer andern „depressorischen" Substanz, des Acetylcholins. Durch sorgfältig angepaßte, sehr langsame Infusion einer verdünnten Acetylcholinlösung in die Venen einer Katze unter Äthernarkose ist es möglich, den Blutdruck dauernd tief, bei 40—50 mm zu halten, allein durch Gefäßerweiterung ohne irgendeine Komplikation. Bei einem solchen Versuch blieb das Schlagvolumen des Herzens völlig ausreichend. Die Eingeweide zeigten eine helle Rötung und pulsierten deutlich, und die großen Venen waren gut gefüllt, aber nicht überdehnt. Wohl der auffälligste Gegensatz zur Kreislaufswirkung des in ähnlicher Weise applizierten Histamins bestand in den Ereignissen, die sich an das Aufhören der Infusion anschlossen. Nach Acetylcholin erhob sich der arterielle Druck sofort aus dem niedrigen Niveau, auf dem er gehalten war, und außerordentlich rasch erreichte oder

übertraf er das Niveau, auf dem er vor Beginn der Infusion gestanden hatte. Nach ähnlicher Behandlung mit Histamin ist das typische Bild der beschriebene Kreislaufschock.

Es gibt kaum etwas Auffälligeres als diesen Gegensatz zwischen dem Erfolg einer Arteriolenerweiterung einerseits und einer Capillarerweiterung andererseits.

Durch mikroskopische Untersuchung der enthaarten Ohren von Katzen in reflektiertem Licht war Hooker (1920) in der Lage, die Capillarreaktionen nach intravenöser Injektion einer passenden Dosis Histamin zu verfolgen. „Die Befunde waren durchaus übereinstimmend und eindeutig. Innerhalb weniger Minuten nach der Injektion waren die Capillaren und Venchen mit stagnierendem Blut gefüllt und deutlich erweitert. Die Erweiterung war sichtlich stärker in den Venchen. Diese Änderungen entwickelten sich im Zusammenhang mit dem Sinken des arteriellen Blutdrucks.“

Zum selben Ziel kam Rich (1921) auf ganz anderm Wege. Indem er bei Katzen die Bauchhöhle mit Zenkerscher Flüssigkeit überflutete, erzielte er eine prompte Fixierung des Omentum, in dem sich die Capillaren nachher mikroskopisch untersuchen ließen. Wurde das Gewebe unmittelbar nach der intravenösen Infusion von Histamin fixiert, so war eine ausgesprochene capillare und venöse Erweiterung und Stauung demonstrierbar. Diese Gefäßänderung fehlte ganz bei Kontrollversuchen, bei denen Salzlösung statt Histamin infundiert war.

Miß Carrier (1922) hat in meinem Laboratorium die lokale Histaminwirkung an der menschlichen Haut geprüft. Am Nagelwall eines Fingers verursachte Histamin (Ergaminphosphat 1 : 1000), mittels einer Glascapillare von wenigen Hundertstel Millimeter äußerem Durchmesser in die Haut gebracht, etwas Erweiterung der nächsten Capillaren mit Beschleunigung der Strömung. Die Geschwindigkeitszunahme könnte für eine Erweiterung von Arteriolen sprechen, aber der arterielle Schenkel der Nagelcapillaren (vgl. Abb. 35) ist oft so eng, daß schon eine Zunahme seines Durchmessers sehr wohl den Widerstand herabsetzen kann, besonders wenn andere Capillaren, die von derselben Arteriole versorgt sind, nicht gleichzeitig erweitert werden. In gleicher Weise in die Haut des Handrückens gebracht, veranlaßte diese minimale Histaminmenge nach einer Latenzzeit von wenigen

Sekunden ein scharfes schmerzhaftes Jucken, das 1—5 Minuten dauerte und seinerseits ein deutliches Reflexerythem in einem unregelmäßig begrenzten Bereich von 3×12 qcm hervorrief. Das Erythem verhinderte natürlich die Beurteilung einer direkten dilatatorischen Histaminwirkung, aber der vom Histamin verursachte Schmerz ist wichtig als Beispiel für die Schwierigkeit einer strengen Klassifizierung der Substanzen, die auf Capillaren wirken.

Histamin ist, wie aus Dales Untersuchungen hervorgeht, nur für bestimmte Tiere ein Capillargift: für Hund, Katze, Affe, Vögel und Menschen, aber nicht für pflanzenfressende Säugetiere (Kaninchen, Meerschweinchen). Doi (1920) fand es bei intravenöser Injektion für die Capillaren der Froschschwimmhaut wirksam, aber ich (1921) war nicht imstande, bei lokaler Anwendung in beliebiger Konzentration an Schwimmhautcapillaren eine Wirksamkeit zu sehen, und in einem einzelnen Durchspülungsversuch, den Rehberg und ich anstellten und bei dem der aus Gummiringer und Blutkörperchen zusammengesetzten Durchspülungsflüssigkeit Histamin 1 : 1 000 000 zugesetzt war, mißlang der Nachweis einer dilatatorischen Wirkung.

Sogar bei einem Tier wie die Katze, wo Histamin zweifellos wirksam ist, hängt seine capillarerweiternde Wirkung von bestimmten Bedingungen ab, von deren Verständnis wir, glaub' ich, noch weit entfernt sind.

Wir erinnern uns aus dem zweiten Vortrag, daß, wie Dale und Richards fanden, die erweiternde Histaminwirkung sich bei Durchspülungsversuchen nur dann nachweisen ließ, wenn die Durchspülungsflüssigkeit genügend rote Blutkörperchen enthielt, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung zu gewährleisten, und außerdem eine Spur Adrenalin; waren diese Bedingungen nicht erfüllt, so versagte die Wirkung. Dale und Richards schrieben das Versagen einem Tonusverlust der Capillaren zu, aber die Erklärung scheint mir recht zweifelhaft, da sie mit Hilfe ihrer schönen technischen Einrichtungen imstande waren, ohne Unterbrechung vom normalen Kreislauf des Tieres zur künstlichen Durchspülung überzugehen, und der „Tonusverlust" oder die spontane Erweiterung zu ihrer Entwicklung doch einige Zeit braucht. In einer kürzlich erschienenen Arbeit hat Burn (1922) gezeigt, daß nach Durchschneidung und völliger Degeneration

der Nervenfasern eines Beins an der Katze das Glied plethysmographisch nicht wie üblich mit Volumzunahme auf eine kleine, intravenös gegebene Histamindosis reagiert, sondern statt dessen eine passive Verkleinerung zeigt, die auf der Senkung des arteriellen Blutdrucks beruht. Indem Burn nur die sympathische Innervation eines Beins ausschaltete, konnte er zeigen, daß Fehlen des sympathischen Tonus die normale Reaktion nicht beeinträchtigte, und er schließt daraus, daß der Capillartonus durch die Unterbrechung der Verbindung mit Hinterwurzelfasern ernstlich beeinträchtigt ist. Obgleich der Kreislauf in dem seiner Hinterwurzelfasern beraubten Bein sehr wohl gelitten haben mag, so kann doch meiner Meinung nach eine ins Gewicht fallende Capillarerweiterung nicht stattgefunden haben, weil damit eine Änderung des Aussehens, besonders an den regelmäßig besichtigten Fußballen, verbunden sein müßte, die der Beobachtung nicht hätte entgehen können; zum mindesten hätten sie röter werden müssen. Es scheint also noch außer dem Tonusverlust etwas da zu sein, das die Reaktion der Capillaren auf Histamin verhindern kann. Ist es erlaubt, die Vermutung auszusprechen, daß dieses unbekannte Etwas auch für das Fehlen der erweiternden Histaminreaktion bei den meisten Tieren verantwortlich ist?

Histamin scheint normalerweise in der Schleimhaut des Dünndarms gebildet zu werden (Barger und Dale 1911). Andere Stoffe mit histaminähnlicher Capillarwirkung werden unter pathologischen Bedingungen in verschiedenen Geweben gebildet. Hiermit werden wir uns noch später beschäftigen (Vortrag XI).

Die Reaktionen der Capillaren auf Narkotica.

Im Anschluß an die Capillargifte scheint es zweckmäßig, auch die Wirkung narkotischer Mittel auf die Capillaren zu erörtern.

In Versuchen an der Froschzunge fand ich, daß Urethan eine sehr starke capillarerweiternde Wirkung besitzt, während es für Arterien und Arteriolen indifferent ist. Wenn ein mikroskopisch kleines Tröpfchen (d. h. nur ein kleiner Bruchteil eines Kubikmillimeters) von 25% Urethan auf eine Capillare der ausgespannten ventralen Oberfläche der Froschzunge gebracht wird, tritt eine vollständige Erschlaffung ein. Dabei kann sich die Capillare ganz allmählich füllen aus einer Arteriole, die so eng

bleibt, daß die Blutkörperchen nur eins nach dem andern hindurchkommen. Die erschlaffte Capillare kann schließlich einen Durchmesser von 50 μ erreichen und ein eigentümlich variköses Aussehn zeigen. In einer solchen Capillare entwickelt sich vollkommene Stase, und sogar noch mehrere Tage später kann das Gefäß mit einer Blutkörperchenmasse gefüllt sein. 25% Urethan, in größerer Menge aufgetropft, kann maximale Erweiterung auch an den Muskelcapillaren unter der Schleimhaut hervorrufen; doch geht diese Erweiterung mit häufigen Muskelzuckungen einher, die schon allein Capillarerweiterung verursachen können. Nach Auftropfen von 5% Urethan erfolgt dieselbe Reaktion in den oberflächlichen Capillaren, aber sie entwickelt sich langsamer; und sogar eine 1 proz. Lösung kann noch eine mäßige Erweiterung hervorbringen, wenn sie mehrere Minuten lang einwirkt. Diese letzte Konzentration ist nur etwa zwei- bis dreimal so hoch wie die Urethankonzentration im Blut eines vollständig narkotisierten Frosches.

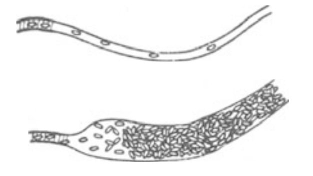


Abb. 31. Schema der Urethanwirkung auf die Capillaren der Froschzunge.

Urethanversuche an der cocainisierten Oberfläche der Froschzunge zeigen, daß der Erfolg wenigstens von starken Lösungen teilweise indirekt ist. An der anästhetischen Oberfläche entwickelt sich die Reaktion viel langsamer; nach 5% Urethan wird die Erweiterung niemals maximal und tritt keine Stase ein.

An Haut und Schwimmhaut des Frosches ist die Urethanwirkung auf die Capillarweite weniger auffällig, doch läßt sich eine deutliche dilatatorische Wirkung einer 5 proz. Lösung feststellen. An der Blase ist es uns nicht gelungen, einen Erfolg von Urethanlösungen bis zu einer Konzentration von 25% zu sehen.

Die Wirkung der flüchtigen Narkotica, Chloroform und anderer, auf Zunge und Schwimmhaut vom Frosch ist der des Urethans ähnlich, aber Chloroform zeigt außerdem eine sehr eigenartige Wirkung auf die roten Blutkörperchen, die nun stark aneinander und an den Capillarwänden kleben. Dale und Laidlaw (1919) fanden bei ihren Versuchen über Histaminschock, daß nicht narkotisierte Katzen verhältnismäßig große Histamindosen ver-

tragen, ohne in Schock zu geraten, d. h., ohne daß stärkste, irreparable Erweiterung des Capillarsystems stattfindet, narkotisierte Tiere dagegen weit empfindlicher sind. Mit diesem Punkt hat sich der englische Ausschuß zur Untersuchung des chirurgischen Schocks (Med. Research Committee) (1919) näher befaßt mit dem Ergebnis, daß sowohl im Tierversuch als nach den Erfahrungen an Kranken, die an traumatischer Toxämie leiden, der Eintritt von Schocksymptomen durch Narkose erheblich beschleunigt wird und direkt veranlaßt werden kann. Ferner ist, wie sie finden, die Tiefe der Narkose von großer Bedeutung: Je tiefer die Narkose, um so größer die Schockneigung. Die Art des verwendeten Narkoticums, Chloroform, Äther oder Urethan, scheint ohne Einfluß zu sein, jedoch ist mit Sicherheit festgestellt, daß Narkose mit Stickoxydul ungefährlich ist. Diese Beobachtungen lassen sich im Licht der soeben angeführten Versuche verstehen. Die gewöhnlichen Narkotica haben schon selber eine capillarerweiternde Wirkung, die bei der zur völligen Betäubung führenden Konzentration zwar für sich unmerklich ist, aber doch ausreicht, um einen mehr oder weniger vollständigen Tonusverlust in den Capillaren zu verursachen, wenn ihre Wirkung sich mit der eines andern Capillargiftes summiert. Es ist ganz verständlich und sogar wahrscheinlich, daß eine synergistische Wirkung stattfinden kann in dem Sinne, daß der kombinierte Erfolg zweier solcher Substanzen größer ist, als der einfachen Addition der beiden Einzelwirkungen entspricht.

Bis jetzt habe ich Substanzen in ihrer Wirkung auf den contractilen Capillarmechanismus beschrieben, die im ganzen dem Organismus fremd sind. Einige darunter sind nur vom toxikologischen Standpunkt von Bedeutung, während andere von pharmakologischen und sogar pathologischen Gesichtspunkten aus beträchtliche Wichtigkeit haben können. Wir werden es jetzt mit Substanzen zu tun haben, die immer im Organismus vorhanden sind und, wie man vermuten kann, im gewöhnlichen Leben eine Rolle bei der Regulation des Capillarkreislaufs spielen. Leider ist unser gegenwärtiges Wissen von der Wirkung solcher Stoffe noch sehr bruchstückhaft, und was ich darüber sagen kann, ist mehr ein Rekognoszierungsritt in ein sehr aussichtsreiches Forschungsfeld als eine bestimmte Zeichnung der wesentlichen Züge dieses Gebiets.

Wasserstoffionen.

Eine große Reihe Untersuchungen, unter denen die berühmten Versuche von Chauveau und Kaufmann (1887) am Levator labii-Muskel des Pferdes, und die schönen Befunde von Barcroft (1907 und 1915) an der Submaxillardrüse besondere Erwähnung verdienen, haben gezeigt, daß die Blutzufuhr zu tätigen Organen vermehrt ist, und daß diese funktionelle Hyperämie durch irgendeine Reaktion von seiten des tätigen Gewebes selbst entstanden ist. Nach allgemeiner Ansicht ist diese Reaktion einfach die vermehrte Bildung saurer Stoffwechselprodukte, besonders von Kohlensäure, die untrennbar mit gesteigerter Tätigkeit verbunden ist, aber ich fürchte, daß die Begründung dieser Ansicht nicht auf sehr festen Füßen steht. Es ist wiederholt gezeigt, daß der Zusatz sehr verdünnter Säuren zu den Durchspülungsflüssigkeiten die Durchflußmenge bei einem gegebenem Druck vermehrt, oder in andern Worten, eine Abnahme des Widerstands bewirkt, die auf Arterienerweiterung beruhen muß, aber in einer neuen Arbeit hat Fleisch (1921) gezeigt, daß bei fast allen bisher angestellten Versuchen die verwendeten Wasserstoffionenkonzentrationen mehrfach höher gewesen sind, als sie jemals im lebenden Gewebe vorkommen können.

Erinnern Sie sich bitte, daß im normalen arteriellen Blut 1 Grammäquivalent von Wasserstoffionen auf 22 Millionen Liter Blut enthalten ist, d. h., die Wasserstoffionenkonzentration ist $1 : 10^{-7,35}$ normal oder wie man jetzt gewöhnlich sagt, die p_H des Blutes ist 7,35. Die normale p_H gemischten venösen Bluts ist 7,3. Die Acidität der Gewebe selbst ist vielleicht ein wenig höher und kann bei maximaler Tätigkeit vermutlich auf $p_H = 7$ steigen. Die p_H der Lösungen, wie sie gewöhnlich zur Demonstration der dilatatorischen Wirkung von Säuren in Durchspülungsversuchen verwendet sind, lag bei 5 oder gar 4, d. h., sie waren hundertfach bis mehrtausendfach saurer, als das Blut überhaupt werden kann. Fleisch selbst hat eine sehr schöne Reihe von Versuchen mit Durchspülungsflüssigkeiten angestellt, die durch Zusatz von Phosphaten gepuffert waren und so eine bestimmte p_H behielten, die auf jeden beliebigen Wert gebracht werden konnte, und er hat gezeigt, daß Zunahme der $H^{\cdot}$-ionenkonzentration von $p_H = 7,6$ auf $p_H = 7,5$ schon eine deutliche Zunahme

der Durchspülungsmenge hervorbringt. Allerdings sind die Zunahmen, die Fleisch mit H'-ionenkonzentrationen innerhalb physiologischer Grenzen erhielt, sicher zu klein, um für die Zunahme der Durchblutung tätiger Organe verantwortlich gemacht werden zu können, und man muß ferner anführen, daß seine Durchspülungsflüssigkeiten zu wenig Sauerstoff enthielten, um den Bedarf der Gewebe zu decken. Sauerstoffmangel ist aber, wie wir sehen werden, eine recht ernstliche Komplikation, und so ist es mir unmöglich, die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Tatsachen als beweiskräftig für die Ansicht anzusehen, daß die vermehrte Blutzufuhr zu tätigen Organen ausschließlich oder auch nur hauptsächlich durch die vasodilatatorische Wirkung saurer Stoffwechselprodukte hervorgebracht wird.

Vom Standpunkt dieser Vorträge geht uns nicht so sehr die absolute Zunahme der Durchblutung in tätigen Organen an als das gleichzeitige Öffnen und Erweitern der Capillaren, das wahrscheinlich in allen Organen während ihrer Tätigkeit stattfindet und am deutlichsten im Fall der Muskeln nachgewiesen ist. Wir wollen daher prüfen, welche Tatsachen sich in bezug auf Säuren als capillarerweiternde Stoffe finden lassen. Wir werden da zunächst ein paar Versuche zu betrachten haben, bei denen saure Lösungen von außen her in Berührung mit dem Gewebe gebracht sind. Hierbei sind einige erklärende Worte zur Einführung erforderlich.

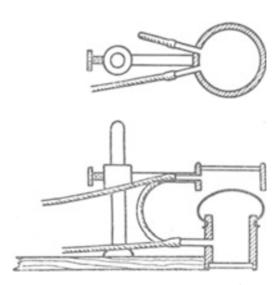
Jede Säure oder jede Substanz mit saurer Reaktion wird, wenn sie mit lebendem Gewebe in Berührung gebracht wird, eine Wanderung, höchstwahrscheinlich durch einfache Diffusion, von Wasserstoffionen ins Gewebe veranlassen. Diese Wasserstoffionen werden ihrerseits die Wasserstoffionenkonzentration des Gewebes erhöhen, aber bis zu welchem Grade das stattfindet, läßt sich gar nicht sicher voraussagen, weil die lebenden Gewebe und das Blut die sog. Puffersubstanzen, namentlich Bicarbonate, enthalten und sich durch chemische Bindung gegen jeden Anstieg ihrer Wasserstoffionenkonzentration wehren. Was man sagen kann, ist also nur, daß innerhalb des Gewebes, solang es lebt, der Anstieg wahrscheinlich sehr klein sein wird im Vergleich zur Wasserstoffionenkonzentration der applizierten Säure. Es ist wichtig, diesen Umstand bei Betrachtung der folgenden Versuche im Auge zu behalten.

Wird ein kleiner Tropfen von 1% Essigsäure auf die ventrale Oberfläche der ausgespannten Froschzunge gebracht, so findet Erweiterung sowohl der Arterien wie der Capillaren statt, und die Reaktion breitet sich sogleich in eine Entfernung von ein paar Millimeter über den unmittelbar betroffenen Bezirk aus. Wenn die Zungenoberfläche cocainisiert ist oder wenn die Zungennerven durchschnitten waren, ist die Reaktion noch vorhanden, ist aber besonders, was die Capillaren betrifft, viel schwächer und breitet sich nicht aus. Aus den Beobachtungen folgt, daß eine gewisse, einstweilen nicht näher bestimmte, aber wahrscheinlich beträchtliche Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration die sensiblen Nervenendigungen der Zunge beeinflußt und außerdem direkt die glattmuskeligen Elemente der Arteriolen und in geringerem Grade auch die der Capillaren trifft.

In einem andern Versuch, den Dr. Harrop für mich ausführte, waren Puffergemische von bestimmten $H^{\cdot}$-ionenkonzentrationen hergestellt und auf die ventrale Oberfläche der Zunge gebracht. Hierzu dienten „Reaktionsbecken", d. h. paraffinierte 2 mm breite Metallringe von 3—4 mm Durchmesser, die auf das zu beobachtende Gewebe aufgesetzt und mit der Flüssigkeit gefüllt werden, deren Wirkung zu untersuchen ist. Zur Pufferung wurde Soerensens Gemisch von Natriumcitrat mit $^{n}/_{10}$-Salzsäure benutzt. Zu unserer Überraschung hatten wir sehr saure Mischungen nötig, um capillarerweiternde Wirkungen zu erzielen. Eine Mischung von 5 ccm Citrat mit 5 ccm HCl, die eine $p_H = 3{,}65$ hatte, war ohne Wirkung, und sogar für die nächste Mischung, 4 Citrat + 6 HCl mit einer p_H von 2,96, war der Erfolg noch zweifelhaft, während 3 Citrat + 1 HCl, $p_H = 1{,}94$, eine deutliche aber schwache Erweiterung nach einer kurzen Latenzzeit ergab. Reine $^{n}/_{10}$-HCl, $p_H = 1$, gab ausgesprochene Erweiterung.

Eine bestimmte Änderung in der $H^{\cdot}$-ionenkonzentration des Gewebes kann durch Änderungen ihrer Kohlensäurespannung hervorgebracht werden. Es liegt gegenwärtig kein Grund vor zu der Annahme, daß CO_2 anders wirke als dadurch, daß es mit Wasser eine sehr schwache Säure bildet, und auf alle Fälle werden stärkere Säuren, die ins Gewebe gebracht oder von ihm gebildet werden, in erster Linie mit den vorhandenen Bicarbonaten reagieren und dadurch die Kohlensäurespannung erhöhen. Die ausgespannte Froschzunge wurde der Kohlensäurewirkung ausgesetzt

mittels des Apparats, den Abb. 32 zeigt; es ist, leicht modifiziert, der im zweiten Vortrag erwähnte Apparat von Roy und Brown zur Messung des capillaren Blutdrucks. Das Gas oder die Gasmischung wird in die untere Kammer gelassen, die oben mit einer dünnen Peritonealmembran überzogen ist, gelangt von dort durch die Röhre zur oberen Kammer und aus ihr in eine Röhre, die in Wasser taucht. Die ausgespannte Zunge liegt zwischen den beiden Kammern und der geringe bestehende Gasdruck genügt, um das System luftdicht zu machen. Wenn ein Strom von reinem Kohlensäuregas durch den Apparat gelassen wird, bewirkt er nach etwa 1 Minute eine beträchtliche Hyperämie mit Erweiterung von Arterien und Capillaren und eine rasche Blutströmung. Ein Gemisch von 10% CO_2 in Luft bewirkte bei einem Versuch nach ein paar Minuten eine erkennbare Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit in einigen wenigen Capillaren, die zur Beobachtung gewählt waren, aber die allgemeine Zunahme im ganzen Gebiet war zu gering, um deutlich erkannt zu werden, und ein Weiterwerden von Capillaren ließ sich nicht feststellen. Bei diesen Versuchen kommt die Kohlensäurespannung des Gewebes dem Kohlensäureprozentgehalt des Gasgemisches zum mindesten sehr nahe. Die Kohlensäure diffundiert sehr rasch durch das Gewebe, wie ausführlicher in einem folgenden Vortrag (IX) gezeigt werden soll. Sie wird zunächst bis zu einem gewissen Grade in chemische Verbindung treten, aber sehr bald wird Sättigung erreicht sein, und obgleich zweifellos etwas Kohlensäure vom Blut weggeführt wird, so wird das doch durch die dauernde Bildung von CO_2 im Gewebe ausgeglichen. Die bei einem solchen Versuch erreichte wirkliche H-ionenkonzentration läßt sich ziemlich genau dadurch feststellen, daß man Froschblut mit CO_2 unter gleichem Druck sättigt und seine p_H durch eine geeignete Methode mißt[1]).


Abb. 32. Apparat für die Einwirkung von Gasen auf Capillaren unterm Mikroskop.

[1]) Bei einer solchen, später angestellten Messung fand Herr Rasmussen, daß Sättigung mit 10% CO_2 die p_H des Froschblutes von 7,5 auf 7,1 herabsetzte.

Für den praktischen Zweck genügt es aber, die Kohlensäurespannungen zu berücksichtigen. Normales Froschblut besitzt eine Kohlensäurespannung zwischen 1 und 2% — es ist für CO_2 im Diffusionsgleichgewicht mit einer Atmosphäre, die zwischen 1 und 2% CO_2 enthält. Eine CO_2-Spannung von 10% bedeutet also einen Aciditätsgrad, der wahrscheinlich niemals beim normalen Frosch vorkommt, und daraus folgt, daß zwar die Gefäße und besonders die Arterien der Froschzunge unter dem Einfluß einer gesteigerten Wasserstoffionenkonzentration erweitert werden, daß aber diese Reaktion keine wesentliche Rolle bei der normalen Regulierung der Blutzufuhr spielen kann und wahrscheinlich als Mittel zur Regulierung des Capillarkreislaufs überhaupt keine Rolle spielt.

Wir wollen jetzt einige Versuche und Beobachtungen am Kaninchenohr, die Herr Rehberg und ich gemacht haben, betrachten. Sie wurden ursprünglich zu einem andern Zweck angestellt, auf den ich später zurückkommen werde, können aber zugleich über die uns hier beschäftigende Frage Auskunft geben.

Bei dem ersten dieser Versuche atmete das Kaninchen durch eine Trachealkanüle, während die enthaarten, durchscheinenden Ohren makroskopisch sowohl wie mikroskopisch in durchfallendem Licht beobachtet wurden. Wenn der tote Raum der Lungen vergrößert wurde durch Ansetzen einer 15 ccm fassenden Röhre an die Trachealkanüle, so setzte nach etwa 2 Minuten eine sehr ausgesprochene Hyperämie ein, woran sich Capillaren und Arterien gleicherweise beteiligten. Gleichzeitig wurde das Blut sichtlich cyanotisch. Wenn der künstliche tote Raum entfernt wurde, verschwand die Hyperämie im Lauf einer halben bis einer Minute. Durch Vergrößerung des toten Raums auf 35 ccm konnte die Wirkung verstärkt und in ihrem Eintreten beschleunigt werden. Die Cyanose wurde bei solchem Versuch sehr ausgesprochen. Wie die Versuche zeigen, verursacht ein vermehrtes Venöswerden des Blutes arterielle und capillare Erweiterung, aber es bleibt unentschieden, ob die Erweiterung zentralen oder peripheren Ursprungs ist und ob sie auf Zunahme der CO_2-Spannung oder auf Sauerstoffmangel oder auf beidem beruht.

In einem andern Versuch ließen wir ein Kaninchen aus einem Spirometer Luft mit 10% CO_2 atmen. Der Kohlensäuregehalt der

Ausatmungsluft stieg auf 11,47%, aber trotz dieser beträchtlichen Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration ließ sich keine Erweiterung von Capillaren oder Arterien in den Ohren erkennen. Allerdings wenn das Kaninchen ungefähr 14% CO_2 zu atmen bekam, war eine deutliche Hyperämie festzustellen. Das entspricht einer Abnahme der p_H von ungefähr 0,4, nach einer von Herrn Rasmussen ausgeführten Messung.

Wir prüften dann den Einfluß von Sauerstoffmangel, indem wir das Tier aus einem kleinen geschlossenen Apparat atmen ließen, in dem die Atmungsluft zirkulierte, die Kohlensäure absorbiert wurde aber der Sauerstoffgehalt sank. Sobald Cyanose auftrat, entwickelte sich auch Hyperämie der Ohren und wurde sehr ausgesprochen in dem Maße, wie der Sauerstoffgehalt des Blutes abnahm. In einem Fall wie diesem werden zweifellos organische Säuren gebildet und sind im Blut, vielleicht in beträchtlicher Menge, vorhanden. Sie sind aber nicht imstande, die Wasserstoffionenspannung des Blutes in nennenswertem Grade zu steigern, da sie nur CO_2 frei machen und diese durch die Lungen abgegeben wird. Unter andern zeigen die Versuche des englischen Schockausschusses (Nr. 25, S. 272) deutlich, daß ins Blut eines lebenden Tieres sehr große Säuremengen gebracht werden können, ohne eine merkliche Änderung der Wasserstoffionenkonzentration hervorzurufen, solange das Atmungszentrum seine Tätigkeit beibehält. In unserm Falle blieb der CO_2-Gehalt der ausgeatmeten Luft niedrig (3,00%, wenn der Sauerstoffgehalt auf 7,17% gesunken und die Hyperämie ausgeprägt war), so daß sich mit Sicherheit behaupten läßt, daß die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes nicht für die Hyperämie verantwortlich gewesen sein kann, die vielmehr in irgendeiner andern Weise mit dem Sauerstoffmangel zusammenhängen muß.

Wir haben einige wenige Versuche angestellt, um zu sehen, ob die auf Sauerstoffmangel beruhende Hyperämie zentralen oder peripheren Ursprungs war. In einem dieser Versuche hatten wir den Halssympathicus auf einer Seite und ferner die vorderen und hinteren Ohrnerven selbst durchschnitten. Zwischen der Hyperämie an den beiden Ohren infolge Sauerstoffmangels ließ sich kein merklicher Unterschied feststellen. Allerdings haben wir nach einem später am gleichen Ohr angestellten Versuch Grund zu der Meinung, daß die sympathische Innervation nicht auf-

gehoben war[1]). Bei einem andern gleichartigen Versuch war die arterielle Hyperämie auf der operierten Seite deutlich weniger ausgesprochen. Sowohl Arterien als Capillaren blieben verhältnismäßig eng, aber eine große Anzahl bis dahin geschlossener Capillaren öffneten sich, so daß wir schließen müssen, daß mindestens ein wesentlicher Teil der Capillarerweiterung auf einer peripheren Wirkung des Sauerstoffmangels beruhte.

Nach einem in diesem Zusammenhang bemerkenswerten Befund von Rothlin (1920) ist der Tonus isolierter Ringe aus größeren Säugetierarterien eine einfache Funktion der Sauerstoffspannung in der Ringerlösung, in der sie aufgehängt sind. Da ihr Sauerstoffverbrauch wahrscheinlich gering ist und ihre Fähigkeit, die p_H der Lösung durch ihren Atmungsaustausch zu ändern, sicher nicht ins Gewicht fällt, so weisen Rothlins Befunde, wie er selbst hervorgehoben hat, darauf hin, daß dem Sauerstoffdruck ein tonisierender Einfluß auf die Arterienwand zukommt.

Es ist durchaus möglich, ja wahrscheinlich, daß Stoffwechselprodukte, die während der Tätigkeit gebildet werden, eine erweiternde Wirkung auf Capillaren und Arterien haben, aber ich halte es für sehr unwahrscheinlich, daß eine solche Wirkung auf ihren sauren Eigenschaften beruht.

Mir ist schmerzlich bewußt, wie unbefriedigend das ist, was ich über die Wirkung von Säuren auf die Capillaren und über die äußerst wichtige Frage sagen konnte, auf welche Weise die Regulierung der Blutversorgung und der Blutverteilung im capillaren Maschenwerk während der Tätigkeit zustande kommt, aber ich hoffe wenigstens, gezeigt zu haben, daß diese Frage einer erneuten Untersuchung bedarf, wobei der Gesichtspunkt des Sauerstoff mangels nicht aus den Augen verloren werden darf.

Adrenalin.

Die Adrenalinwirkung auf Capillaren macht wohl noch mehr Kopfzerbrechen als seine Wirkung auf Arterien. Bis vor ganz kurzem war es nahezu ein Axiom in der Physiologie, daß Adrenalin

---

[1]) Fletcher (1898) hat gezeigt, daß die sympathischen Fasern zum Kaninchenohr nicht alle durch den Halssympathicus gehen. Zum Teil gehen sie vom Ganglion stellatum längs des Ramus vertebralis zum dritten Cervicalnerven und von da zum Ohr.

streng sympathicomimetisch sei und zuverlässig dieselben Wirkungen auf jedes Gewebe habe, wie sie durch Reizung der entsprechenden sympathischen Fasern erzielt werden. Da für eine Anzahl von Capillaren die sympathische Innervation nachgewiesen ist, indem diese Capillaren sich auf Sympathicusreizung prompt zusammenziehen, so würde aus der Voraussetzung folgen, daß die Capillaren mit Kontraktion antworten, wenn eine passend verdünnte Adrenalinlösung auf ihre Wandungen gebracht wird. Gewisse Capillaren antworten wirklich so, aber andere unzweifelhaft nicht. Da die Reaktionen der Capillaren auf Adrenalin mehr oder weniger eng mit denen der Arterien verknüpft sind, wird es im folgenden notwendig sein, sich auch in mancher Hinsicht mit dem Verhalten der Arterien nach Adrenalin zu beschäftigen.

An der Zunge des Wasserfrosches (Rana esculenta), wo freilich, wie ich zugeben muß, das Vorhandensein einer sympathischen Gefäßinnervation nicht nachgewiesen ist, antworten die Capillaren ausnahmslos auf eine 0,1 proz. Adrenalinlösung, die in kleinen oder großen Tropfen oder in Reagensbecken aufgebracht wird, mit einer deutlichen und in der Regel sehr ausgesprochenen Erweiterung. Die meisten kleineren Arterien und Arteriolen erweitern sich auch, während die größeren Arterien unbeeinflußt bleiben. An wenigen kleinen Arterien ist eine kurzdauernde Kontraktion beobachtet, und in einem dieser Fälle wurde deutlich eine gleichzeitige Erweiterung der entsprechenden Capillaren gesehen.

An der Zunge des Landfrosches (Rana platyrrhina) sind zahlreiche Arterien für die Adrenalinwirkung empfindlich und verengen sich stark, aber einige, und besonders die größten, Arterien werden nicht beeinflußt, und die Capillaren erweitern sich wie bei R. esculenta.

An den inneren Organen des Frosches (R. esculenta: Magen, Darm und Blase) verhalten sich zahlreiche Arterien und Arteriolen refraktär gegenüber dem Adrenalin, und eine Reaktion von Capillaren ist überhaupt nicht beobachtet.

In den Muskeln anderseits haben, soweit geprüft, alle Arterien und Arteriolen sehr prompt auf die Applikation auch der kleinsten Adrenalintropfen reagiert, während sorgfältige Beobachtung lehrt, daß die Capillaren unbeeinflußt bleiben, trotzdem sie doch durch Sympathicusreizung zur Kontraktion gebracht werden können. Es ist nötig, hierbei die sorgfältige Beobachtung hervorzuheben,

weil bei dieser Prüfung das Leerlaufen ungewöhnlich leicht vorkommt und eine Capillarverengerung vortäuscht, und vor dieser Verwechslung sich zu hüten ist um so schwieriger, weil die Capillarwände meist nur sehr schlecht zwischen den Muskelfasern zu sehen sind.

In Haut und Schwimmhaut des Frosches sind die Reaktionen auf Adrenalin eingehender beobachtet, und ist ein deutlicher Gegensatz zwischen ihnen und den Reaktionen auf Sympathicusreizung festgestellt. Die Capillaren sind sämtlich gegenüber Adrenalin refraktär, obgleich durch Sympathicusreizung prompte Kontraktionen hervorgerufen werden können. Die meisten Arteriolen und kleinen Arterien sind ebenfalls refraktär, obgleich die größeren Arterienzweige, mit einem äußeren Durchmesser von mehr als etwa 0,1 mm in erweitertem Zustand, sich gut verengen. Gewöhnlich ist die Grenze zwischen den refraktären und den reagierenden Arterienabschnitten ganz scharf, wie der folgende Versuch zeigen möge.

Kleine Tropfen (0,001 cmm) von 0,1% Adrenalin werden auf die Haut oder Schwimmhaut gerade über den oberflächlichen Arterienästen gebracht. Wird ein solcher Tropfen über eine Arteriole gesetzt, so zeigt er keine constrictorische Wirkung. Folgt man stromauf der Arterie und setzt Tröpfchen nach Tröpfchen entlang ihrem Verlauf, so kommt man schließlich zu einem Punkt, wo die constrictorische Reaktion anfängt. Setzt man die Tropfen in kurzen Entfernungen voneinander auf und läßt eine halbe Minute oder mehr zwischen den einzelnen Proben vergehen, so kann man häufig beobachten, daß die Arterie sich in einem gewissen Abstand proximal vom letzten Tropfen zu verengen anfängt und die Kontraktion sich langsam in proximaler Richtung ausbreitet, während die Arterie gerade unterhalb des letzten Tropfens offen bleibt. Bei Wiederholungen des Versuchs bleibt die Grenze der Adrenalinverengung dieselbe an derselben Arterie, und wir haben uns durch besondere Proben davon überzeugt, daß die Arterienzweige, welche für Adrenalin refraktär sind, genau so gut wie die andern auf Sympathicusreizung reagieren.

W. Jacobj (1920[2]) hat gefunden, daß verdünnte Adrenalinlösungen (von 0,03% abwärts), auf die Froschschwimmhaut gebracht, unwirksam sind, daß aber eine Vorbehandlung mit 5% Veronalnatrium oder 1—8% Natriumcarbonat, die einige Minuten eingewirkt hat, sogar äußerst verdünnte Adrenalin-

lösungen (bis herab zu 1 in 1 Million) wirksam macht. Jacobj schreibt diese Wirkung alkalischer Lösungen einer vermehrten Permeabilität der Froschepidermis zu und zeigt, daß auch für andere Stoffe (Strychnin) die Absorption durch Behandlung mit Alkali bedeutend erleichtert wird. Ich konnte die Beobachtung von W. Jacobj bestätigen, finde aber, daß diejenigen Arterien, die vorher refraktär waren, es auch nach der Behandlung bleiben. Sie sind also nicht, wie man denken könnte, weniger empfindlich für Adrenalin, sondern unempfindlich.

Abderhalden und Gellhorn (1921) haben die kombinierte Wirkung von Adrenalin und bestimmten Stoffen, „Optonen", die sie durch Hydrolyse des Gewebes endokriner Drüsen erhielten, auf die Froschschwimmhaut untersucht.

Sie finden, daß, wenn sie auf die Froschschwimmhaut nach geeigneter Behandlung mit Alkali eine Mischung aus verdünntem Adrenalin (1 : 30 000 — 1 : 100 000) mit einer 1—3 proz. Lösung eines ihrer Optone bringen, die Arterienkontraktion aufgehoben oder stark vermindert wird. Diese „Optone" aus Schilddrüse, Ovarium, Hypophyse und andern Organen erscheinen also als antagonistisch zum Adrenalin, während sie, ohne Adrenalin appliziert, im allgemeinen keine deutliche Kreislaufswirkung haben. Der Befund hat vielleicht einige Beziehung zu gewissen Beobachtungen über die Adrenalinwirkung bei entzündlichen Geweben, die Ricker und Regendanz beschrieben haben.

Bei ihren Versuchen über die Wirkung starker chemischer Reize, wovon im vorhergehenden Vortrag einige Beispiele erwähnt wurden, fanden diese Autoren die Regel, daß die Arterien und Capillaren in den untersuchten Geweben (Pankreas und Conjunctiva) auf die Einwirkung von Adrenalin (0,1%) abnorm reagieren während der Periode, wo die Entzündung im Gange ist, und unter Umständen auch dann noch, wenn die Entzündungssymptome nachgelassen haben und der Kreislauf scheinbar zur Norm zurückgekehrt ist. Das ist besonders an der Bindehaut geprüft. Die Anormalität besteht zuweilen nur darin, daß die Arterienkontraktion merklich langsamer ist als in der Norm, ist aber gewöhnlich viel ausgeprägter und besteht in einer Erweiterung von Arterien und Capillaren, die in vielen Fällen zur Stase führt.

Eine constrictorische Adrenalinwirkung auf Capillaren ist am Menschen und an der Katze nachgewiesen. Mehrere Beob-

achtungen, namentlich von Ricker und Regendanz, die für eine constrictorische Adrenalinwirkung auf die Capillaren des Kaninchens und anderer Tiere zu sprechen scheinen, sind nicht klar genug, um als tatsächlicher Nachweis zu gelten, zumal die Fehlerquellen nicht berücksichtigt sind.

Cotton, Slade und Lewis (1917) sehen, daß durch Einbringen weniger Tropfen Adrenalin unter die Haut des Menschen nach einer Latenzzeit von 15 Sekunden bis zu einer Minute intensive Blässe entsteht. Sie erwägen, daß dies auf Constriction der Arteriolen und Leerlaufen der Capillaren beruhen könnte, aber wenn sie finden, daß dieselbe Blässe durch Adrenalin erzielt werden kann, 5 oder mehr Minuten nachdem der Kreislauf mittels einer umschnürenden Manschette zum Stillstand gebracht ist, so folgt daraus, daß sich unter diesen Umständen die Capillaren selbst bis zur Entleerung kontrahieren müssen.

Die constrictorische Adrenalinwirkung auf menschliche Hautcapillaren ist mikroskopisch durch Miss Carrier (1922) bestätigt. Indem sie einen winzigen Tropfen Adrenalin (1 : 1000 oder 1 : 10 000) dicht an einer der Capillarschlingen des Nagelwalls am Finger einführte, konnte sie eine vollständige lokale Kontraktion sowohl des venösen als des arteriellen Schenkels einer solchen Schlinge herbeiführen, während die Schlingenspitze offen blieb und einige stagnierende Blutkörperchen enthielt. Der Kreislauf kommt in etwa 5 Minuten wieder in Gang, aber der verengte Teil der Capillare erreicht noch in 45 Minuten nicht ganz seine ursprüngliche Weite. Verdünntere Lösungen bis 1 : 5 Millionen wurden geprüft, um nachzusehen, ob es möglich wäre, eine dilatatorische Wirkung zu erzielen, aber das Ergebnis war negativ.

Hooker (1920) teilt Beobachtungen mit über Beobachtungen von Kontraktionen der Capillaren und Venchen am Katzenohr nach intravenöser Injektion von 0,06 mg Adrenalin.

Am Kaninchenohr haben Untersuchungen von Rehberg und mir über lokale Adrenalinwirkung ein gänzlich negatives Ergebnis in bezug auf die Capillaren und Venchen gehabt. Das mag zufällig sein, aber die Möglichkeit läßt sich nicht ausschließen, daß es etwas zu bedeuten hat, wenn die Capillaren des Menschen und der Katze sowohl auf Adrenalin als auf Histamin reagieren, während es die des Kaninchens und Frosches nicht tun.

Schließlich sind die eigenartigen Versuche von Dale und Richards anzuführen, die ausführlicher in einem früheren Vortrag erwähnt wurden, in denen gezeigt wurde, daß eine winzige Dosis (0,004 mg) Adrenalin bei intravenöser Injektion an der Katze eine flüchtige vasodilatatorische Reaktion bewirkt, die wahrscheinlich in den Hautcapillaren zu lokalisieren ist, während eine größere Dosis den gewöhnlichen vasoconstrictorischen Erfolg gibt, an dem, wie wir jetzt den Hookerschen Versuchen entnehmen können, die Capillaren ebenso wie die Arterien beteiligt sind.

Dale und Richards stützen sich weiter auf ihre Durchspülungsversuche mit Histamin, aus denen sie schließen, daß die Gegenwart von Adrenalin in der Durchspülungsflüssigkeit in Konzentration zwischen 1 : 1 Million und 1 : 10 Millionen notwendig ist, um den Tonus der durchspülten Capillaren aufrechtzuerhalten, und sprechen den Gedanken aus, daß Adrenalin in der Konzentration, in der es normalerweise im zirkulierenden Blut enthalten ist, für die Aufrechterhaltung des Capillartonus verantwortlich sein könne. Ich gebe zwar zu, daß die von Dale und Richards erbrachten Gründe zeigen, daß der Gedanke „nicht als innerlich unwahrscheinlich oder aller Erfahrung widersprechend abgelehnt werden kann", und sogar, daß es nicht unwahrscheinlich ist, daß Adrenalin irgend etwas mit der Aufrechterhaltung des Capillartonus bei jenen Tieren zu tun haben mag, deren Capillaren für die constrictorische Adrenalinwirkung deutlich empfindlich sind, halte es aber doch für sehr unwahrscheinlich, daß es das allgemeine Hormon für die Aufrechterhaltung des Capillartonus sein solle, zumal sich eine andere Substanz mit deutlicher tonisierender Wirkung auf Capillaren im zirkulierenden Blut der Säugetiere allgemein nachweisen läßt. Die experimentellen Tatsachen, auf die sich diese Behauptung gründet, sollen ausführlicher im nächsten Vortrag angeführt werden.

Siebenter Vortrag.

Die hormonale Beeinflussung des Capillarkreislaufs.

Wir kommen jetzt zu der Substanz, die ich als das Haupthormon zur Erhaltung des Capillartonus ansehe, und ich will die Tatsachen zum Nachweis des Vorhandenseins und Ursprungs einer solchen Substanz in der Reihenfolge anführen, in der sie gewonnen sind.

Die Wirkungen einer Unterbrechung der Blutzufuhr.

Wenn am Menschenarm oder Kaninchenohr die Blutzufuhr zeitweilig unterbrochen wird, so tritt in der ihrer Ernährung beraubten Haut Hyperämie mit Capillarerweiterung ein, sobald das Blut wieder einfließen kann. Im folgenden Vortrag wird diese Reaktion ausführlicher beschrieben und analysiert, und es wird auseinandergesetzt werden, warum in diesen Fällen die Hyperämie hauptsächlich auf den Sauerstoffmangel zurückzuführen ist, den die Gewebe während der Blutabsperrung erleiden. Mit besonders großer Neugier ging ich daher an den entsprechenden Versuch, die Blutzufuhr an der ausgespannten Froschzunge zu unterbrechen. Hier war Sauerstoffmangel nicht zu erwarten, da eine für den Gewebsbedarf ganz ausreichende Sauerstoffmenge auf dem Wege der Diffusion aus der Luft durch die große freigelegte Oberfläche hineingelangen mußte. Wie ich wiederholt beobachtet hatte, war Blut, das mit venöser Farbe in die Zunge durch die Lingualarterien einfloß, nachher, wenn es in den Venen die Zunge verließ, arteriell geworden, und in den gleich zu beschreibenden Versuchen blieb das stagnierende Blut in den Gefäßen durchaus arteriell. Das Ergebnis des ersten derartigen Versuchs war, daß das Wiedereinströmen des Blutes nach einer etwa 5 Stunden dauernden Abklemmung der Lingualarterien zu lebhafter Hyperämie führte mit leichter Erweiterung der Arterien und ausge-

sprochener Erweiterung der Capillaren. Der Versuch wurde wiederholt und verschiedentlich variiert, und in allen Fällen, wo die Blutzufuhr für mindestens 3 Stunden vollständig abgeschnitten war, ergab sich eine folgende Erweiterung der Arterien und besonders der Capillaren. Die erneute Blutzufuhr stellte den ursprünglichen Gefäßtonus gewöhnlich in 20 bis 30 Minuten wieder her, wobei zuerst die Arterien und einige Minuten später die Capillaren sich verengten. Aber in einem Versuch, bei dem die Arterie 7 Stunden unvollständig verschlossen und danach 14 Stunden lang vollständig verschlossen blieb, waren die Capillaren so weit geschädigt, daß der rasche Kreislauf, der gleich nach Öffnung der Arterie zur Beobachtung kam, sich bald verlangsamte und dann in den stark erweiterten Capillaren sich Stase entwickelte. Bei einem andern 14stündigen Versuch war der Verschluß der Arterie unvollständig gewesen und ließ sich in den größeren Arterienästen eine sehr langsame Strömung beobachten. Es ist sehr bezeichnend, daß sich in diesem Falle die Hyperämie beim Wiedereintritt des Blutes auf die Capillaren beschränkte und selbst hier sehr gering war.

Um ganz sicher zu gehen, daß Sauerstoffmangel nichts mit der Reaktion zu tun hatte, stellte ich einige wenige Versuche an, bei denen sich die Frösche in einer Atmosphäre von reinem Sauerstoff befanden und daher die Geschwindigkeit der Sauerstoffdiffusion vervierfacht war. Das Ergebnis war ganz ebenso wie mit Luft.

Wie als Folgerung aus diesen Befunden hervorgeht, ist im Blute irgend etwas, das für die Erhaltung der Contractilität der Rougetzellen erforderlich ist und langsam verschwindet, wenn die Zufuhr frischen Blutes abgeschnitten ist. Wie ich schon beschrieb, wird die Froschzunge, die normalerweise sehr anämisch ist, durch den mechanischen Reiz des Aufspannens hyperämisch. Wenn in der sich selbst überlassenen Zunge diese Hyperämie allmählich wieder nachläßt, so beruht das, wie man sich vorstellen kann, auf der reichlichen Zufuhr des unbekannten Faktors im Blute, und wir kommen zu dem Schluß, daß in der anämischen Zunge jede einzelne Capillare nicht beliebig lange geschlossen bleiben kann. Wenn sie kein Blut bekommt, nimmt ihr Tonus ab, und sie muß schließlich erschlaffen und einen Blutstrom einlassen, der ihr wieder gestattet, ihren Tonus herzustellen. Jede Capillare muß

also sich abwechselnd öffnen und schließen, und die Lage der offenen Capillaren wird immer wieder Änderungen erfahren mit dem Erfolg, daß, wenn man einen genügend langen Zeitraum in Betracht zieht, das ganze Gewebe gleichmäßig durchblutet ist.

Als hervorragend günstiges Objekt für die nähere Untersuchung dieser Capillarreaktion auf Blut stellte sich die Froschschwimmhaut heraus. Wird die Femoralarterie zugeklemmt, so wird die Blutströmung in der Schwimmhaut gewöhnlich so weit vermindert, daß sie nur in den größeren Arterien noch eben sichtbar ist, obgleich sie selten, wie es in der Zunge der Fall zu sein pflegt, ganz zum Stillstand kommt. Dauert die Abklemmung 10—15 Minuten an, so erweitern sich allmählich sowohl Arterien als Capillaren und füllen sich mit dem langsam einfließenden Blute. Der Durchmesser einzelner Capillaren wächst, wie man beobachten kann, von etwa 5 bis etwa 20 μ. Wird die Klemme entfernt, so fließt ein rascher Blutstrom durch die erweiterten Gefäße, die nach 5 Minuten wieder deutlich verengt sind und in 10 Minuten oder weniger zum normalen Zustand zurückkehren können.

Wird die Blutzufuhr für einen Zeitraum von 1—2 Stunden abgeschnitten, so erschlaffen die Capillaren vollständig, und beim Wiedereinlassen des Blutes kann es zur Stase kommen.

Wie im Fall der Zunge hat Sauerstoffmangel nichts mit der Reaktion zu tun. Die Schwimmhaut ist durch Diffusion von der Luft her reichlich mit Sauerstoff versorgt, und das stagnierende Blut behält seine helle arterielle Farbe und wird nur bläulich, wenn der Luftsauerstoff mittels eines Deckgläschens ausgeschlossen wird.

Die Hypothese eines Hormons x.

Diese Beobachtungen an der Froschschwimmhaut bildeten die Grundlage für eine Hypothese, zu deren Prüfung sich dasselbe Gewebe, das ja so deutliche und prompte Reaktionen zeigte, eignete.

Nehmen wir im Froschblut die Anwesenheit einer Substanz an, die wir vorläufig mit dem Buchstaben x bezeichnen wollen und die auf die Rougetzellen an der Außenseite der Capillarwand einwirkt, so muß diese Substanz x imstande sein, durch die Capillarwand zu diffundieren, und da stagnierendes Blut seine Fähigkeit

zur Erhaltung des Capillartonus rasch einbüßt, müssen wir annehmen, daß die x-Substanz durch das umgebende Gewebe oder die Rougetzellen selbst rasch zerstört, wahrscheinlich oxydiert wird. Diese postulierten Eigenschaften führen beide zu dem Schluß, daß x ein verhältnismäßig einfacher Stoff mit ganz mäßiger Molekülgröße sein muß, ähnlich also solchen Hormonmolekülen wie Adrenalin oder Thyroxin, deren Struktur herauszubekommen den Bemühungen der organischen Chemiker so glänzend gelungen ist.

Nun sind diese gut bekannten Hormone sowohl wie andere, die chemisch noch nicht definiert sind, wie z. B. Insulin, vom zoologischen Gesichtspunkt aus unspezifisch; ihre Gegenwart ist bei einer verhältnismäßig großen Zahl verschiedener Tiere nachgewiesen, und wir müssen annehmen, daß identische Stoffe im Blute jedes einzelnen Wirbeltiers anwesend sind. Gilt diese Überlegung auch für x, so sollte es möglich sein, die Capillaren der Froschschwimmhaut im kontrahierten Zustand zu erhalten, wenn man sie mit Säugetierblut durchspült, und es könnte durch geeignete Behandlung gelingen, Säugetierblut, das ja in großen Mengen erhältlich ist, in Fraktionen zu teilen, eine x-haltige Fraktion, getrennt von zahlreichen andern Blutbestandteilen, zu bekommen und vielleicht die x-Fraktion so einzuengen, daß eine nähere Untersuchung ihrer Eigenschaften möglich wird.

Vorversuche mit Säugetierblut.

Zunächst war festzustellen, ob zwischen der Wirkung einer künstlichen Durchspülungsflüssigkeit wie Froschringer und Säugetierserum oder -plasma auf die Capillaren der Froschschwimmhaut ein Unterschied bestände. Um die Capillaren deutlich sichtbar zu machen, war es nötig, irgend etwas zur Färbung der Durchspülungsflüssigkeit zuzusetzen, und das ging am einfachsten, wie Dr. Harrop und ich fanden, durch Zusatz roter Blutkörperchen. Wir stellten also unsere Vergleichsflüssigkeiten zur Durchspülung her, indem wir sorgfältig gewaschene rote Blutkörperchen von Rinderblut zu Ringerlösung oder 3% Gummiringer zusetzten, während die zu prüfenden Flüssigkeiten aus mit Ringer verdünntem Rinderblut bestanden. Schon die ersten Versuche zeigten klar den Unterschied zwischen den künstlichen Flüssig-

keiten und dem Blut. Bei Durchspülung mit Ringer oder Gummiringer fingen die Capillaren in der Schwimmhaut des durchspülten Schenkels beinah sofort an, sich zu erweitern, und gewöhnlich wurde nach 15 Minuten die Erweiterung maximal und entwickelte sich Stase. Rinderblut anderseits konnte die Capillaren für eine Zeit, die zwischen 40 Minuten und 2 Stunden schwankte, in einem normal verengten Zustand halten. In einigen Fällen kam es anfangs zu etwas Erweiterung, weil der Blutfluß während der Einführung der Durchspülungskanüle in die Femoralarterie des Frosches unterbrochen werden mußte. Bei den künstlichen Durchspülungsflüssigkeiten änderte sich diese Erweiterung immer rasch zum Schlechtern. Beim Rinderblut dagegen (das gewöhnlich auf $^2/_3$ verdünnt war) konnte es zur Besserung kommen.

Vorversuche mit Dialyse.

Nach diesen Vorversuchen mit Durchspülung fühlten wir uns schon ziemlich sicher, daß wir auf rechtem Wege waren, und das nächste, was wir zu tun hatten, war ersichtlich die Feststellung, ob wir durch Dialyse unsere x-Substanz aus dem Blut herausbekommen konnten, da die Hypothese verlangte, daß es ein diffundierender Stoff sei. Wir taten ungefähr 100 ccm Ringerlösung in einen Dialysierschlauch aus Collodium, tauchten ihn in ein Gefäß mit 1 l defibriniertem Rinderblut und hielten beide Flüssigkeiten ungefähr 24 Stunden lang gut durchgeschüttelt. Danach nahmen wir das Dialysat heraus, taten die erforderliche Menge gewaschener Blutkörperchen hinzu und verglichen seine Wirkung in Durchspülungsversuchen mit der Wirkung gewöhnlicher Ringer-Blutkörperchen. Die Befunde waren ganz überzeugend: Das Dialysat aus Rinderblut enthält eine Substanz, die, wenigstens eine Zeitlang, imstande ist, den Tonus der Hautcapillaren von Fröschen zu erhalten.

Verbesserte Durchspülungsmethoden.

Die Technik unserer vorläufigen Durchspülungsversuche war ziemlich grob, und wir mußten sie mehrmals abändern, bevor sie ganz befriedigend ausfiel. Ich will unsere endgültige Technik kurz beschreiben, weil sie einige Punkte bietet, die auch vom theoretischen Gesichtspunkt bemerkenswert sind.

Es ist öfter erörtert, ob rhythmische Durchspülung, welche die Herztätigkeit nachahmt, wirksamer ist als kontinuierliche. Wenn die Durchspülungsflüssigkeit Blutkörperchen enthält, ist nach unserem Befund rhythmische Durchspülung einfach notwendig, um Agglutination der Blutkörperchen zu verhindern. Unser Apparat zur rhythmischen Durchspülung ist folgender: Luft oder sonst ein Gas oder Gasgemisch wird längs der Röhre (1) Abb. 33 unter geeignetem Druck zugeleitet. Der Zylinder (2), in dem die Röhre (3) gehoben und gesenkt werden kann, bildet einen Druckregulator, indem der Überschuß der zugeleiteten Luft in Blasen durch das Quecksilber oder Wasser entweicht. (4) ist ein Metallhahn, der in regelmäßigem Tempo, entsprechend dem Pulsrhythmus, durch einen kleinen Motor gedreht wird. Wenn der Hahn in der gezeichneten Stellung ist, kann die komprimierte Luft in ein Gefäß (5) (in Wirklichkeit eine Reihe von Gefäßen) eintreten, und wenn der Hahn um 180° gedreht ist, entweicht die Luft durch die Röhre (6) und den Flüssigkeitswiderstand (7). Bei jedem Zyklus erhalten wir einen bestimmten systolischen Druck, der durch den Widerstand in (2), und einen diastolischen Druck, der durch (7) reguliert ist. Der Gummistopfen jedes Durchspülungsgefäßes ist von 3 Glasröhren durchbohrt. (8) ist ein T-Rohr, das die komprimierte Luft zuläßt und außerdem zur Einführung der Durchspülungsflüssigkeit dient. (9) und (10) sind Schraubklemmen.

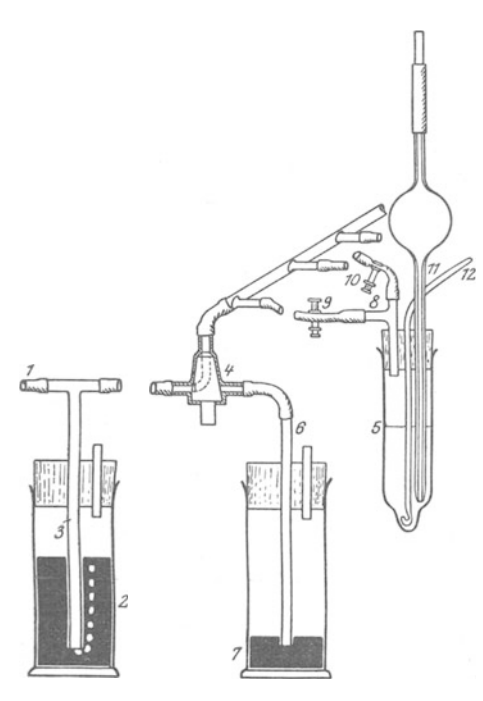


Abb. 33. Apparat zur rhythmischen Durchströmung.

Die Röhre (11) ist mit einem Glasansatz versehen, der oben geschlossen ist und Luft enthält. Mit jedem Stoß wird die Durchspülungsflüssigkeit in die Röhre (11) und wieder zurück getrieben, wodurch die Flüssigkeit dauernd und vollständig durchmischt gehalten wird. Die enge Röhre (12) kann durch einen passenden Gummischlauch mit der Durchspülungskanüle verbunden werden. Wenn ein T-Rohr kurz vor der Kanüle eingeschaltet und mit einem Manometer verbunden wird, kann der im Präparat wirkende Durchspülungsdruck gemessen werden.

Wir haben immer die Hinterschenkel durch die Femoralarterie durchspült, und zwar an Landfröschen (Rana temporaria) in Urethannarkose. In den ersten Versuchsreihen wurde abwechselnd je ein Bein durchspült; dabei war die Femoralvene weit geöffnet, und um das proximale Ende des durchspülten Beins war eine starke Ligatur gelegt, um das Eindringen der Durchspülungsflüssigkeit in den Froschkörper zu vermeiden. In späteren Versuchen haben wir beide Beine gleichzeitig mit den zu vergleichenden Flüssigkeiten durchspült, was natürlich den genauen Vergleich wesentlich erleichtert.

Verbesserte Dialysiermethoden.

Zur Durchführung einer näheren Untersuchung des wirksamen Bestandteils im Säugetierblut mußte der erste Schritt sein, eine Methode ausfindig zu machen, welche die Kolloide aus verhältnismäßig großen Blutmengen entfernte, ohne gleichzeitig die x-Substanz zu zerstören oder zu beseitigen. Wir probierten einigemal die Ausfällung der Blutproteine, aber da der gewünschte Erfolg ausblieb, kamen wir bald davon ab und kehrten zur Dialyse zurück, wobei wir Menge und Konzentration des aus einer gegebenen Blutmenge erhältlichen Dialysats zu steigern suchten.

Es ist wohl berechtigt, unsere Dialysiertechnik hier ausführlicher zu beschreiben, weil eine gewisse Beziehung besteht zu der wesentlichen, in einem folgenden Vortrag zu behandelnden Leistung der Capillaren, nämlich dem Austausch dialysierbarer Substanzen durch die Capillarwand.

Im ersten Vortrag beschrieb ich eine recht eigenartige Anordnung von Capillaren, ein wirkliches Rete mirabile, ein Anhängsel der Sauerstoffdrüse in der Schwimmblase der Fische. Dieses Ge-

bilde ist, glaub' ich, der vollkommenste Dialysierapparat, den es gibt, und meine Aufgabe war, es in einer technisch ausführbaren Form nachzuahmen. Darf ich Ihnen die in Frage stehende Capillaranordnung schematisch ins Gedächtnis zurückrufen. Wir haben zwei Flüssigkeitsströme, die in entgegengesetzter Richtung in zwei, regelmäßig zwischeneinander geschobenen Reihen paralleler Röhren fließen, so daß jede Röhre, die Blut in einer Richtung befördert, umgeben ist von Röhren, die Blut in entgegengesetzter Richtung befördern. Nehmen wir an, daß in der Drüse eine dialysierbare Substanz vorhanden sei, die keinesfalls in den allgemeinen Kreislauf gelangen dürfe. Wenn das Blut aus der Drüse durch das System paralleler Capillaren fließt, wird der hypothetische Stoff, den wir A nennen wollen, in das nach der andern Seite zur Drüse hin fließende Blut übergehen. Je weiter sich das Blut von der Drüse entfernt, um so kleiner wird sein A-Gehalt werden, aber da das in die Capillaren eintretende Blut als A-frei angenommen wird, kann die Diffusion weitergehen, bis die gesamte A-Menge aus den efferenten in die afferenten Capillaren übergetreten ist. Die wirkliche Funktion des zur Sauerstoffdrüse gehörenden Rete ist unbekannt, aber es ist klar, daß es in der eben beschriebenen Weise ein Gegenstromdialysierapparat sein könnte, der einen hohen Grad von Vollkommenheit besitzen müßte, da jedes Kubikzentimeter Blut, das in den efferenten Capillaren vorhanden ist, der Dialyse eine Oberfläche von ungefähr 4200 qcm bietet.

Die beschriebene anatomische Struktur technisch genau nachzuahmen, ist natürlich nicht möglich, doch läßt sich das Gegenstromprinzip anwenden, wenn wir statt zahlreicher paralleler Kanäle nur zwei anbringen, einen für jede Richtung, die voneinander durch eine für die gewünschte Dialyse geeignete Membran getrennt sind. Um trotz der kleinen Zahl der Kanäle eine genügend große Oberfläche zu erzielen, müssen wir natürlich unsere Kanäle so lang wie möglich machen. Auf Grund dieser Überlegungen ist der Apparat folgendermaßen konstruiert. In kreisrunden Scheiben von 14,5 cm Durchmesser und 9 mm Dicke, die, um sie chemisch möglichst indifferent zu machen, aus reinem Zinn angefertigt sind, wird auf beiden Seiten eine flache Rinne eingedreht, die sich in Spiralform von einem Punkt nahe dem Zentrum bis dicht (wenige Millimeter) an die Peripherie hinzieht. Die Länge jeder

Spiralrinne in unserem Apparat beträgt 250 cm, sie ist 4 mm breit und 1,5 mm tief, nimmt also 100 qcm von der gesamten Scheibenfläche (165 qcm) ein und faßt 15 ccm. Die Rinnen lassen sich durch Röhrchen untereinander verbinden, wie die Skizze Abb. 34 zeigt, und wenn z. B. vier Dialysiermembranen zwischen fünf Scheiben gelegt werden und das Ganze dicht zusammengedrückt wird, haben wir einen Apparat, in dem Blut oder sonst eine Flüssigkeit am einen Ende eines 10 m langen Kanals eintreten kann und durch eine Dialysiermembran von 400 qcm von einem genau gleichen Kanal getrennt ist, worin eine andere Flüssigkeit, z. B. Salzlösung, in entgegengesetzter Richtung fließt. Die dialysierende Oberfläche des Apparats beträgt 6,7 qcm pro Quadratzentimeter Blut. Das ist nicht schlecht, aber ein Vergleich der Nachahmung mit dem Original in der Schwimmblase des Aals kann uns nur ein tiefes Gefühl der Bescheidenheit gegenüber den Wundern der Schöpfung einflößen.

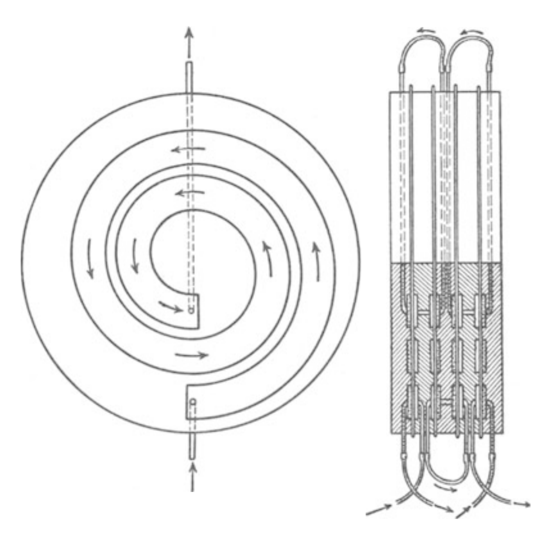


Abb. 34. Schema des Dialysierapparats.

Die Anfertigung von Dialysiermembranen.

Herr Rasmussen und ich haben in vielen Versuchen nach der besten Art Dialysiermembran gesucht. Man kann sich eine Dialysiermembran als ein Sieb denken. Wenn alle Poren unterhalb einer bestimmten Weite bleiben, können Moleküle von diesem oder größerem Umfang nicht durch die Membran hindurchtreten. Kleinere Moleküle können hindurch, und so ist eine Trennung durch Dialyse möglich. Die Dialysegeschwindigkeit einer ge-

gebenen Substanz hängt von der Zahl der zur Verfügung stehenden Poren ab, und es ist klar, daß der Erfolg um so besser ist, je größer die Zahl der in der Membran enthaltenen Poren ist, wenn ihre gleichmäßige Weite gerade ausreicht, um jene Stoffe, deren Anwesenheit im Dialysat nicht erwünscht ist, zurückzuhalten.

In unserm Falle wünschten wir die echten Kolloide, besonders die Proteine, zurückzuhalten, und es standen verschiedene Methoden zur Verfügung für die Anfertigung von Membranen, die für Proteine gerade undurchlässig waren.

Wir haben Bindegewebsmembran und verschiedene Arten von Pergamentpapiermembranen ausprobiert und schließlich Collodiummembranen, die nach den Methoden von Brown (1915) und von Walpole (1915) hergestellt wurden. Die Membranen aus Bindegewebe und käuflichem Pergamentpapier waren für unsere Zwecke nicht gleichmäßig und zuverlässig genug, aber es lassen sich, wie wir fanden, ausgezeichnete Pergamentpapiermembranen mit dem gewünschten Permeabilitätsgrad herstellen, wenn man gehärtete Filter eine bestimmte Zeit in Schwefelsäure von geeigneter Stärke eintaucht.

Collodiummembranen werden nach Browns Methode so hergestellt, daß man eine Lösung von Collodium in Ätheralkohol über eine glatte horizontale Oberfläche ausgießt und sie dort durch Verdunsten des Äthers und Alkohols eintrocknen läßt. Die trockne Membran ist selbst für Wasser so gut wie undurchlässig, es läßt sich ihr aber, wie Brown fand, jeder beliebige Permeabilitätsgrad geben, wenn man sie eine Zeitlang in einem Wasseralkoholgemisch durchtränkt. Je größer der Alkoholgehalt, um so durchlässiger wird sie.

Nach Walpoles Methode schließlich läßt man die Collodiumlösung nicht vollständig eintrocknen, sondern legt die Membran, wenn sie nach Verdunsten des Äthers noch einen bestimmten Anteil Alkohol enthält, in Wasser und entfernt den übrigen Alkohol durch Diffusion.

Mit den drei beschriebenen Methoden konnten wir Membranen herstellen, die den gewünschten Grad absoluter Durchlässigkeit besaßen, nämlich für Eiweiß gerade undurchlässig waren.

Um ihren Wert als Dialysiermembranen richtig zu beurteilen, müßte die Substanz, die man hindurchzuschicken beabsichtigt, zur Verfügung stehen oder wenigstens eine Substanz von ungefähr

gleicher Molekülgröße, aber da das nicht der Fall ist, kann zur vorläufigen Prüfung die Messung der Geschwindigkeit nützlich sein, mit der Wasser durch die Membran bei einer bestimmten Druckkraft hindurchfiltriert. Als Filtriervermögen bezeichnen wir die Wassermenge, die in einer Minute beim Druck von einer Atmosphäre (= 10 m Wasser) durch 100 qcm der Membran hindurchgeht.

Für die drei Membranen von gleichem absolutem Durchlässigkeitsgrad finden wir:

	Filtriervermögen ccm
Browns Collodium	< 0,05
Unser Pergament	0,11
Walpoles Collodium	2,7
(Gehärtetes Filtrierpapier	22)

Die Zahl für das natürlich für Eiweiß durchlässige Filtrierpapier ist zum Vergleich angeführt. Wie man sieht, ist das Filtriervermögen des Walpole Collodiums mehrfach größer als das der andern Membranen.

Um die x-Substanz aus dem Blut zu gewinnen, haben wir einen Dialysierapparat von der beschriebenen Form mit 4 Walpole-Collodiummembranen benutzt und einen Strom, meist defibrinierten, Blutes durch den einen Kanal mit einer Geschwindigkeit von 1,2 l in 24 Stunden hindurchgeschickt. Ihm entgegen wurde ein Strom von Säugetierringer mit der Geschwindigkeit von 0,5 l in 24 Stunden geleitet. Das geschah immer in einem Kühlraum bei einer mittleren Temperatur von 3—6° C.

Die Wirksamkeit von Blut und Dialysat verschiedener Tiere.

Mittels der beschriebenen Apparatur und Technik haben wir die Wirksamkeit von Blut und Dialysat einiger weniger Säugetiere geprüft. Rinderblut und Dialysat, die sehr oft geprüft wurden, erwiesen sich immer als wirksam, aber ihre Wirksamkeit war ziemlich verschieden. Unverdünntes defibriniertes Blut war nicht ganz so wirksam als Blut, das mit 2 Teilen Froschringer zu 5 Teilen Blut verdünnt war, und das Dialysat aus einer Blutprobe war manchmal wirksamer als die ursprüngliche Probe selbst. Mit dem besten gewonnenen Dialysat blieb bei der Prüfung der

Kreislauf im durchspülten Bein $2^1/_2$ Stunde lang gut, aber durchschnittlich ließ sich ein guter Kreislauf in einigermaßen engen Capillaren nur für etwa eine Stunde aufrechterhalten. Wie sich später herausstellte, war bei allen diesen Prüfungen der Durchspülungsdruck größer als der normale Blutdruck des Frosches.

Defibriniertes Schweineblut, das zweimal geprüft wurde, hatte nur geringe Wirkung und das Dialysat aus einer dieser Blutproben überhaupt keine, aber das Serum einer Probe Pferdeblut erwies sich als sehr wirksam. Defibriniertes Kaninchenblut zeigte ebenfalls normale Wirksamkeit und hielt die Capillaren eine Stunde lang eng, aber als der Blutverlust des Tieres, der sich auf etwa 60% belief, mit Gummiringer ausgeglichen und das Tier nach 24 Stunden zum zweitenmal entblutet wurde, zeigte diese zweite Probe nur geringe Wirksamkeit und konnte den Capillarkreislauf nur 35 Minuten erhalten. Bei einem andern Versuch erwies sich hirudinisiertes Kaninchenblut nur schwach wirksam.

Versuche zur Isolierung der aktiven Substanz.

Wir fanden das Dialysat aus Rinderblut auf Eis mehrere Tage lang haltbar, ohne daß es eine Spur seiner Wirksamkeit einbüßte, wenn es klar blieb. In allen Fällen, wo durch Bakterienwachstum Trübung eintrat, wurde die Wirksamkeit zerstört. Das neutrale wirksame Dialysat verlor auch durch ein wenige Minuten dauerndes Erhitzen bis zum Kochen seine Wirksamkeit nicht völlig, obgleich es dadurch in allen Fällen abgeschwächt wurde. Das aktive Dialysat konnte ferner im Vakuum bis zur Trockenheit eingedampft werden, was für eine Menge von 300 ccm ungefähr 3 Stunden bei einer Temperatur von 25—30° dauerte. Wurde der Rückstand in destilliertem Wasser aufgenommen (und zur völligen Auflösung etwas SO_2 zugesetzt), so behielt die Flüssigkeit wenigstens einen Teil der Wirksamkeit, obgleich die Befunde ziemlich wechselten. Durch Eindampfen des Dialysats auf ungefähr die Hälfte konnten wir eine deutliche Steigerung der Wirksamkeit erzielen, aber ein weiterer Fortschritt in dieser Richtung wurde verhindert durch die gleichzeitige Konzentrationszunahme aller vorhandenen Salze. Wir versuchten, den Trockenrückstand mit Aceton, Methyl- und Acetylalkohol und Äther zu extrahieren. Diese Extrakte wurden wieder trocken eingedampft und in

Ringerlösung aufgenommen, zeigten aber keine Wirkung. Im Fall einer Äthylalkoholextraktion fanden wir den alkoholunlöslichen Rückstand nach Lösung in Wasser deutlich wirksam und können daraus schließen, daß die x-Substanz in Äthylalkohol unlöslich ist.

Wir versuchten mehrere Fällungsmittel, aber der Erfolg war nicht ermutigend. Wurde jedoch das eiweißfreie Dialysat mit Schwefelsäure angesäuert und während der Eindampfung im Vakuum ein wenig Phosphorwolframsäure zugesetzt, so entstand ein Niederschlag, der die wirksame Substanz zu enthalten schien, obgleich es sehr schwer war, den Niederschlag wieder in Lösung zu bringen, ohne ihn dabei zu zerstören. Durch sehr vorsichtige Behandlung des Niederschlags mit Baryt und Ausfällung des Barytüberschusses mittels CO_2 haben wir wenigstens in zwei Fällen eine Lösung erzielt, die nach Zusatz der zur Herstellung einer Ringerlösung erforderlichen Salze deutliche Wirksamkeit zeigte. Da in diesen Fällen das x 10—20fach hätte konzentriert sein müssen, wenn nichts verloren gegangen war, kann der Erfolg nur als mäßig bezeichnet werden, und wir mußten zu unserer großen Enttäuschung eingestehen, daß alle unsere Versuche, das x einzuengen, fehlgeschlagen waren.

Später mußten wir die Arbeit in dieser Richtung ein halbes Jahr aufschieben und bereiteten währenddessen einen Versuch vor, das x von den Salzen des Blutes durch doppelte Dialyse zu trennen. Wir wollten es erst in der uns nun geläufigen Weise aus dem Blut heraus dialysieren und dann das Dialysat durch einen zweiten Dialysierapparat mit viel dichteren Membranen hindurchschicken; diese sollten die einfachen anorganischen Salze hindurchlassen und die größeren Moleküle organischer Substanzen zurückhalten, zu denen möglicherweise das x gehörte. Doch wurden diese Versuche, deren Aussichten eingestandenermaßen nur gering waren, niemals ausgeführt, weil die Frage plötzlich ganz andere Gestalt annahm.

Der Einfluß der Hypophyse auf den Capillartonus.

Ich hatte manchmal daran gedacht, eine Reihe von Extrakten aus Drüsen mit innerer Sekretion zu prüfen, in der Hoffnung, das x in einer von ihnen zu finden, aber ich habe immer eine starke

Abneigung gehabt, aufs Geratewohl zu experimentieren, und es wurden keine derartigen Proben ausgeführt.

Inzwischen wurde mein Assistent Herr Rehberg auf eine Arbeit von Pohle (1920) aufmerksam, welche die Entstehung von Hautödem bei Fröschen nach operativer Entfernung der Hypophyse behandelte. Nun ist Ödem sehr oft eng verknüpft, ja, in ursächlichem Zusammenhang mit einem Zustand von Capillarerweiterung, und Herr Rehberg schlug sogleich vor, bei einigen Fröschen die Hypophyse herauszunehmen und den Erfolg auf den Capillarkreislauf in Haut und Schwimmhaut zu untersuchen. Der Vorschlag wurde durch Herrn Rehberg selbst rasch zur Ausführung gebracht, und es ergaben sich höchst auffällige Befunde.

In den allerersten Stunden nach der Operation ist keine Änderung im Kreislauf zu sehen, aber danach fangen die Capillaren in der Haut und Schwimmhaut an, sich zu erweitern, und sind nach 24 Stunden gewöhnlich stark erweitert. Zur gleichen Zeit tritt noch eine Veränderung ein, die nichts mit dem Kreislauf zu tun hat, aber sich bei der Untersuchung der Hypophysenfunktion sehr nützlich erwiesen hat. Der Frosch (Rana temporaria) bekommt nämlich eine viel hellere Färbung, ja, er wird ganz blaß. Wie das Mikroskop zeigt, beruht diese Änderung auf den schwarzen Pigmentzellen der Haut, die gewöhnlich ausgebreitet und reich verästelt sind, aber bei den operierten Tieren sich zu kleinen, intensiv schwarzen, aber nur einen winzigen Teil des Hautbezirks einnehmenden Kugeln zusammenziehen.

Die Färbung eines Frosches, dem die ganze Hypophyse herausgenommen ist, bleibt blaß, aber der Zustand der Capillaren erfährt einige bemerkenswerte Veränderungen. Nach einer von Fall zu Fall wechselnden Zeit, meist ein oder zwei Wochen, gewinnen die Capillaren ihre Kontraktionsfähigkeit wieder, aber der Hautkreislauf ist jetzt durch seine Labilität charakterisiert, gerade so wie es in einem umschriebenen Hautbezirk nach Durchschneidung der entsprechenden Nerven der Fall sein kann. Zustände äußerster Verengerung können unvermittelt mit ausgesprochener oder gar maximaler Erweiterung abwechseln, und ein ganz als normal anzusehender Kreislauf wird nur gelegentlich für kurze Zeiten beobachtet. Man könnte annehmen, daß in diesem Stadium Ischiadicusdurchschneidung die Herrschaft des Tieres über den Kreislauf in der Schwimmhaut ganz aufheben

müßte. Das scheint jedoch nicht der Fall zu sein; der Punkt ist aber bis jetzt noch nicht genügend untersucht.

Die Frösche überleben die operative Entfernung der Hypophyse gewöhnlich nur 2—4 Wochen. Das Ödem, das nach Pohle infolge der Beseitigung der Hypophyse auftritt, haben wir nicht beobachtet, haben aber diesen Punkt nicht besonders untersucht und auch eine andere Froschart benutzt.

Wie bekannt, ist die Hypophyse kein einheitliches Organ, sondern besteht aus mehreren Teilen, die sich in ihrem histologischem Bau erheblich unterscheiden. Gewöhnlich unterscheidet man einen drüsigen Anteil, oft Pars anterior genannt, einen nervösen Anteil (Pars posterior) und einen Zwischenteil (Pars intermedia). Die Namen anterior und posterior sind recht unglücklich gewählt, weil beim Frosch gerade der am meisten nach hinten gelegene Teil einen drüsigen Bau hat und daher der Pars anterior bei Säugetieren entspricht[1]).

Während die vollständige Entfernung der Hypophyse beim Frosch einige operative Geschicklichkeit erfordert, ist die Entfernung des Drüsenteils allein ganz leicht, und diese Operation ist wiederholt vorgenommen. Wir finden die Anfangswirkungen auf den Hautkreislauf und die Pigmentierung ebenso wie nach Entfernung der ganzen Drüse, aber nach einer Woche oder weniger wird die Färbung allmählich wieder dunkler und stellt sich ein normaler Capillarkreislauf her. Die Tiere können die Operation unbeschränkte Zeit überleben. Wir schließen daraus, daß die Bildung des Capillarhormons nicht dem Drüsenteil selbst zuzuschreiben ist und seine Entfernung nur zeitweise die Funktion des eigentlich wirksamen Gewebes stört, das entweder im nervösen oder im Zwischenteil zu lokalisieren ist.

Die Wirkung von Hypophysenextrakten.

Wenn ein die tonische Capillarverengung steigerndes Hormon normalerweise von der Pars nervosa oder intermedia der Hypophyse gebildet wird, so müssen wir es in den käuflichen Hypophysenextrakten zu finden erwarten. Wir haben daraufhin genau das Extrakt untersucht, das von Parke, Davis & Co. aus dem

[1]) Ein sehr vollständiger Bericht über die Morphologie und Physiologie der Hypophyse findet sich in dem Buche von Houssay (1918).

„hintern“ Anteil der Hypophyse hergestellt und unter dem Namen Pituitrin verkauft wird. In Wirklichkeit wird dieses Extrakt aus der Pars nervosa und intermedia von Rinderhypophysen hergestellt; dabei entspricht 1 ccm des Extrakts 0,2 g der frischen Hypophysensubstanz.

Injektion eines winzigen Tropfens dieses Extrakts in die Schwimmhaut eines Frosches bringt Verengerung sowohl der Arterien wie der Capillaren hervor, während die Venen unbeeinflußt bleiben. Nach Injektion eines sehr verdünnten Extrakts kann die Wirkung auf die Arterien fehlen, während die Capillaren noch stark beeinflußt werden und sich sogar bis zum Verschluß kontrahieren können. Die unversehrte Epidermis ist für die wirksame Substanz undurchlässig, aber wenn die Schwimmhaut wenige Minuten lang mit 5—10% Veronalnatrium behandelt wird, so wird sie durchlässig, und darauf folgende Applikation eines 1 proz. Hypophysenextrakts bewirkt deutliche Verengerung der Capillaren, von denen einige sich ganz verschließen können.

Durchspülungsversuche mit Hypophysenextrakten.

Es ist klar, daß Hypophysenextrakt eine spezifische Wirkung auf die Capillaren in der Froschhaut hat, aber soll man gelten lassen, daß es ein normalerweise im Blut anwesendes Hormon enthält, so muß noch bei viel kleineren Konzentrationen eine Wirksamkeit nachzuweisen sein. Um diesen Punkt aufzuklären, wandten wir uns wieder den Durchspülungsversuchen an den Hinterschenkeln von Landfröschen zu. Unsere erste Durchspülungsflüssigkeit bestand aus Ringerlösung unter Zusatz von 0,1% Glukose, $^1/_3$ Volum gewaschener roter Rinderblutkörperchen und $^1/_{10\,000}$ käuflichem Pituitrin. Die Wirkung trat sogleich ein: das Pituitrin brachte die Durchspülung zum Stillstand, indem es vollständige Kontraktion sowohl der Arterien als der Capillaren hervorrief.

Die folgenden Versuche mit schwächeren Konzentrationen von Pituitrin zeigten, daß der Zusatz von 1:50000 bis 1:1000000 Pituitrin zur Ringerlösung im allgemeinen den gewünschten Erfolg hatte, den Capillartonus zu erhalten, ohne völlige Kontraktion zu bewirken und ohne merklichen Einfluß auf die Arterien zu haben. Zusatz von 1 Teil Pituitrin auf 5 Millionen Teile Durch-

spülungsflüssigkeit hatte in den wenigen Fällen, wo es probiert wurde, keinen erkennbaren Einfluß. Als Beispiel will ich ein Protokoll ausführlicher mitteilen.

Femoralarterie abgeklemmt 3^{50}.

Durchspülung mit 3 proz. Gummiringer + Pituitrin 1:1 000 000. Anfang 3^{52}. Wir fanden es ratsam, die Durchspülung immer mit einer blutkörperchenfreien Lösung anzufangen, um das eigene Blut des Frosches auszuwaschen und durch das Verschwinden aller Blutkörperchen das etwa von einer Kollateralbahn erfolgende Eindringen von Froschblut auszuschließen.

Durchspülung mit derselben Flüssigkeit + $^1/_3$ Vol. gewaschener Rinderblutkörperchen; Anfang 4^{00}. Der Kreislauf ist im ganzen in gutem Zustand. Capillares Maschenwerk ziemlich erweitert. In einigen wenigen Capillaren Stase.

4^{13} Capillaren werden deutlich enger.

4^{15} Viele Capillaren sehr eng.

4^{25} Capillares Maschenwerk ungefähr normal.

Die vorübergehende Capillarverengung um 4^{15} beruhte höchstwahrscheinlich auf Innervation. In späteren Versuchen fanden wir es ratsam, den Ischiadicus einige Minuten vor Anfang eines Durchspülungsversuches zu durchschneiden.

4^{28} Übergang zu einer pituitrinfreien Flüssigkeit.

4^{35} Etwas Capillarerweiterung. Ischiadicus durchschnitten.

5^{23} Capillaren stark erweitert. An mehreren Stellen Stase in Entwicklung begriffen.

5^{25} Übergang zu Gummiringer + Pituitrin 1:1 000 000.

5^{26} Übergang zu Gummiringer + Blutkörperchen + Pituitrin.

Das capillare Maschenwerk fing jetzt an, sich zu verengen und an 7 für den Zweck ausgesuchten Capillaren ergaben sich folgende Werte für die Durchmesser, gemessen in willkürlichen Skalenteilen:

5^{32}	1,5	1,8	1,5	1,0	1,2	1,0	1,7	Zusammen	9,7
5^{41}	1,1	1,0	1,7	0,8	1,3	1,2	1,6	„	8,7
5^{47}	1,1	1,0	1,3	0,8	0,5	0,8	1,0	„	6,5
5^{55}	1,0	1,1	1,5	0,6	0,4	0,7	0,8	„	6,1

7^{00} In zahlreichen Capillaren hat sich Stase entwickelt, und es ist bei ihnen zu vielen kleinen Blutaustritten gekommen. (Die Schwimmhaut war in der Zwischenzeit etwas ausgetrocknet.) In denjenigen Capillaren, die noch offen sind, ist der Kreislauf gut, und diese Capillaren sind im ganzen eng, einige davon sogar sehr eng.

Die Frage nach Ursache und Vermeidung der Stase in den Capillaren ist ziemlich verwickelt und wird in ihrem theoretischen Zusammenhang besser in einem folgenden Vortrag besprochen; aber gewisse Tatsachen sind schon hier anzuführen wegen ihrer großen praktischen Bedeutung für die Prüfung des Capillartonus mittels Durchspülungsversuchen.

Die Entstehung von Stase hängt von der Geschwindigkeit ab, mit der Flüssigkeit die Capillaren durch die Endothelwand verläßt. Ist diese Geschwindigkeit so groß, daß die Blutkörperchenemulsion über einen gewissen Punkt hinaus eingedickt wird, so kleben die Blutkörperchen zusammen und versperren den Durchgang. Dadurch wird der Druck erhöht, und so entsteht ein Circulus vitiosus, der schnell dahin führt, daß die Capillaren mit einer dicht gepackten Blutkörperchenmasse gefüllt sind.

Enthält die Durchspülungsflüssigkeit keine Kolloide, so findet Filtration statt, und wenn die Capillaren über einen gewissen Punkt hinaus erweitert sind, wird die Filtrierungsgeschwindigkeit vermehrt, und Stase kann mit erstaunlicher Schnelligkeit eintreten.

Enthält die Durchspülungsflüssigkeit ein geeignetes Kolloid, etwa 3% Akaziengummi, so ist die Filtrierung von Wasser durch die normale Capillarwand so gut wie verhindert, und Stase kann erst dann eintreten, wenn die Capillarwand für die Gummimoleküle durchlässig wird. Die Ursachen, welche diese Veränderung mit sich bringen, sind in ihrer Gesamtheit noch unverstanden, aber eine wichtige Bedingung kann sicherlich ein über die Norm gesteigerter Blutdruck sein. Wie es scheint, sind die Capillaren in der Froschschwimmhaut imstande, einem abnorm hohen Druck einige Zeit Widerstand zu leisten, aber schließlich geben sie nach und erschlaffen bis zu einem Grade, wo die kolloidalen Teilchen austreten können. Die Anwesenheit einer Substanz wie Pituitrin wirkt der Neigung, unter einem abnorm hohen Druck zu erschlaffen, entgegen, scheint aber die schließlich eintretende Erschlaffung nur verzögern zu können. Der Einfluß von Pituitrin kommt sehr deutlich in Durchspülungsversuchen ohne Gummi zum Vorschein, denn dabei tritt in Abwesenheit von Pituitrin Stase ein, sobald die Capillaren erschlafft sind. Bei Zusatz von Gummi und bei niedrigem Druck, d. h. unter Bedingungen, die den physiologischen möglichst nahe kommen, kann der Kreislauf manchmal stundenlang ohne Zusatz von Pituitrin erhalten bleiben, aber nach der ersten halben Stunde etwa werden fast alle Capillaren stark erweitert und bleiben weit, während mit Pituitrin so gut wie alle Capillaren eng bleiben.

Als Beispiel für diesen typischen Unterschied gebe ich das folgende Protokoll eines Versuchs, bei dem beide Beine eines Frosches gleichzeitig durchspült wurden.

Linkes Bein. Mit Pituitrin.		Rechtes Bein. Ohne Pituitrin.	
11^{15}	N. isch. durchschnitten.	11^{16}	N. isch. durchschnitten.
11^{15}	Femoralarterie geöffnet.	11^{16}	Femoralarterie geöffnet.
11^{36}	Anfang der Durchspülung mit Gummiringer + 1 : 50 000 Pituitrin.	11^{42}	Anfang der Durchspülung mit Gummiringer.
11^{38}	Durchspülung mit Gummiringer + $^1/_3$ Rinderblutkörperchen + 1 : 5 000 000 Acetylcholin + 1 : 50 000 Pituitrin.	11^{43}	Durchspülung mit Gummiringer + $^1/_3$ Rinderblutkörperchen + 1 : 5 000 000 Acetylcholin.

Bei den Durchspülungsflüssigkeiten wurde Acetylcholin zugesetzt, um die Arterien dauernd in erweitertem Zustand zu haben. Es bewährte sich für den Zweck ausgezeichnet.

Der Durchspülungsdruck wurde mit einem Quecksilbermanometer unmittelbar hinter jeder Kanüle gemessen. Der mittlere Druck betrug 10 mm Hg in beiden Systemen.

	Linkes Bein	Rechtes Bein
11^{45}	Leichte Erweiterung. Keine Stase.	Etwas mehr erweitert. Keine Stase.
12^{00}	Wieder verengt. Ungefähr normal.	Erweitert.
12^{15}	Völlig normal.	Etwas besser, aber deutlich erweitert. Immerhin einige Capillaren eng.

1^{05} Der Durchspülungsdruck wurde auf etwa 20 mm Hg in beiden Systemen erhöht, was unmittelbar keine Wirkung hatte.

	Linkes Bein	Rechtes Bein
1^{20}	Capillaren haben sich etwas verengt. Viele von ihnen sind jetzt sehr eng. Die Melanophoren breiten sich aus; Färbung des Beins nahezu normal.	Capillaren stark erweitert. Melanophoren maximal zusammengezogen. Bein sehr blaß.
1^{55}	Keine Änderung. Durchspülungsflüssigkeit (25 ccm) aufgebraucht.	Zahlreiche Stasen und Blutaustritte.
2^{05}		Durchspülungsflüssigkeit (25 ccm) aufgebraucht.

Die letzte Beobachtung, daß das käufliche Pituitrin Ausdehnung der schwarzen Pigmentzellen bewirkt ganz ebenso, wie es das aus der eignen Hypophyse des Frosches stammende im Blut zirkulierende Hormon tut, ist sehr häufig bestätigt, und daraus läßt sich schließen, daß das Hormon im Froschblut in Konzentrationen zirkuliert, die zwar beträchtlich schwanken, aber gewöhnlich Konzentrationen von etwa 1 : 100 000 bis 1 : 1 000 000 Pituitrin (Parke, Davis) entsprechen.

Bei den in einem früheren Vortrag erwähnten Versuchen, bei denen wir am Frosch die Femoralarterie eines Beines durchschnitten hatten, um den Nervenplexus auszuschalten, der sich vielleicht in ihrer Wandung befand, waren wir imstande, die Entwicklung des Kollateralkreislaufs an den Färbungsänderungen des Beines zu verfolgen. Solange der Kreislauf unvollkommen war, hatte das Bein sichtlich blassere Farbe als das andere, normal mit Blut versorgte Bein.

Wir haben einige wenige Durchspülungsversuche mit passenden Konzentrationen von Adrenalin statt von Pituitrin angestellt, ohne daß es uns gelang, einen tonisierenden Einfluß dieser Substanz auf die Capillaren zu finden.

Ist die x-Substanz im Säugetierblut mit dem Hypophysenhormon identisch?

Wir haben nunmehr das Vorhandensein eines Hypophysenhormons nachgewiesen, das in sehr großer Verdünnung spezifisch auf die contractilen Elemente bestimmter Capillaren einwirkt, indem es ihre tonische Kontraktion steigert. Wir haben außerdem gezeigt, daß eine Substanz x mit ähnlicher Wirkung auf dieselben Capillaren einen normalen Bestandteil im Blut bestimmter Säugetiere ausmacht. Ist der Schluß berechtigt, daß die beiden Substanzen identisch sind? Können wir die Lösung der Frage in die mathematische Form bringen

x = Hypophysenhormon?

Nach der Literatur über Hypophysenextrakte (Biedl 1916) ist das in solchen Extrakten enthaltene „pressorische Prinzip“ dialysierbar (S. 131),

es verträgt kurzdauerndes Kochen (S. 131),

ist unlöslich in Äthylalkohol und Äther (S. 131),

aber löslich in Methylalkohol (S. 691, 695);

es wird von Phosphorwolframsäure gefällt (S. 691)

und wird, wenn es sich in einer eiweißhaltigen Lösung befindet, teilweise zerstört, wenn die Eiweiße durch Erhitzen zum Siedepunkt in saurer Lösung entfernt werden (S. 131).

Nach den Erfahrungen, die wir bei unseren erfolglosen Versuchen zur Isolierung des x aus dem Blute gewannen, ist diese

Substanz dem hypophysären „Pressorprinzip" in Hinsicht auf folgende Reaktionen ähnlich:

Sie ist dialysierbar,
sie verträgt kurzdauerndes Kochen,
sie ist unlöslich in Äthylalkohol,
und sie wird durch Phosphorwolframsäure gefällt.

In folgenden Reaktionen scheint Unähnlichkeit zu bestehen.

x wird vollständig zerstört, wenn die Bluteiweiße durch Erhitzen in saurer Lösung entfernt werden.

Es ist uns nicht gelungen, das x durch Methylalkohol aus dem Verdampfungsrückstand aktiven Dialysats zu extrahieren.

Diese Unterschiede sind wahrscheinlich dem Umstand zuzuschreiben, daß die Lösungen, mit denen wir arbeiteten, mehrere tausendmal (wahrscheinlich etwa hunderttausendmal) verdünnter sind als die Extrakte, an denen die vorhin genannten Reaktionen angestellt sind.

Einen sehr deutlichen Beleg für die Identität von x mit dem Hypophysenhormon liefert schließlich folgende Beobachtung: Wenn die beiden Beine eines Landfrosches gleichzeitig, das eine mit Rinderblutdialysat, das andere mit Ringerlösung, durchspült werden, so wird das Ringerbein blaß, während das Dialysatbein mehr oder weniger vollständig seine dunkle Färbung behält, und das Vermögen eines Dialysats, den Capillartonus zu erhalten, geht gut parallel seinem Vermögen, die Farbe eines Beins zu erhalten, indem es die schwarzen Pigmentzellen ausgedehnt läßt.

Es ist daher, meine ich, möglich, mit dem Grade von Sicherheit, der überhaupt in einer experimentellen Wissenschaft erreichbar ist, wo die Fallgruben zahlreich und oft außerordentlich gut versteckt sind, zu behaupten, daß ein von der Hypophyse erzeugtes Hormon, das sowohl auf die contractilen Elemente der Hautcapillaren des Frosches als auch auf die Melanophoren der Froschhaut einwirkt, normalerweise im Säugetierblut vorhanden ist. Die Konzentration dieses Hormons im Blute schwankt. Sie entspricht etwa dem zehntausendsten bis millionsten Teil der Konzentration in Parke-Davis-Pituitrin, wahrscheinlich im Durchschnitt dem hunderttausendsten Teil.

Die Konzentration der wirksamen Substanz im käuflichen Extrakt ist wahrscheinlich sehr klein. Beurteilt man sie nach der Analogie des Adrenalins in den Nebennieren und des Thyroxins

in der Schilddrüse, so ist die Konzentration der wirksamen Substanz im Hyperphysenextrakt aller Wahrscheinlichkeit nach nicht über ein Tausendstel, und sie kann noch beträchtlich geringer sein.

Die Konzentration der wirksamen Substanz selbst im Blut hat daher vielleicht die Größenordnung von ein Teil auf hundert Millionen, kann aber sehr wohl noch viel kleiner sein.

In Hinsicht auf die normale Funktion dieser Substanz im Körper, z. B. des Menschen, tappen wir noch ganz im Dunkeln, und ich möchte ausdrücklich davor warnen, irgendwelche übereilten Schlüsse zu ziehen. Capillaren in verschiedenen Tieren und in verschiedenen Organen unterscheiden sich in ihrem Verhalten viel zu stark, als daß Analogieschlüsse irgendwie zuverlässig wären. Selbst beim Frosch bestehen sehr merkliche Unterschiede zwischen der Empfänglichkeit verschiedener Capillaren für Pituitrin.

Bei unseren Durchspülungsversuchen haben wir wiederholt beobachtet, daß die venösen Enden der Capillaren in der Schwimmhaut nicht an der Erweiterung verhindert werden durch eine Konzentration, die den größeren Teil des Capillarnetzes in verengtem Zustand hält.

Die Muskelcapillaren des Frosches sind imstande, ihren Tonus mindestens ein paar Stunden ohne Pituitrin zu erhalten, und anderseits scheint eine Injektion von 1 ccm 1 proz. Pituitrin in die Lymphräume, die eine allgemeine Kontraktion der Hautcapillaren hervorbringt, die Muskelcapillaren nicht zu beeinflussen.

Es ist klar, daß noch sehr viel Arbeit zu leisten sein wird, um die Reaktionen auch nur der wichtigsten Capillarsysteme auf Pituitrin kennen zu lernen, aber ich zweifle nicht, daß solche Arbeit, wie sie jetzt Herr Rehberg in Angriff nimmt, gute Früchte tragen wird sowohl theoretisch, in Hinblick auf die normale und pathologische Physiologie der Capillaren, als auch praktisch durch Eröffnung therapeutischer Anwendungen des Pituitrins.

Es erscheint mir sehr lehrreich, daß Pituitrin, nach Biedl, mit Erfolg in Fällen angewandt ist, welche schockähnliche Senkung des arteriellen Blutdrucks zeigen, da ein wichtiger Faktor in solchen Fällen, worauf ich in einem folgenden Vortrag zurückkommen werde, eine Erweiterung capillarer Blutgefäße ist.

Achter Vortrag.

Der Mechanismus einiger Capillarreaktionen, besonders in der menschlichen Haut.

Nachdem die Darstellung bis zu diesem Punkt fortgeschritten ist, erscheint es zweckmäßig, die gewonnenen Kenntnisse auf einige Fälle anzuwenden und bestimmte Capillarreaktionen zu beschreiben und zu analysieren, die besonders an der menschlichen Haut zu beobachten sind.

Mikroskopische Beobachtung menschlicher Hautcapillaren.

Die Methode, mit der die menschlichen Hautcapillaren der mikroskopischen Beobachtung zugänglich werden, wurde 1912 von Lombard entdeckt. Sie besteht einfach darin, daß man einen Tropfen von stark lichtbrechendem durchsichtigem Öl auf die Haut bringt. Das Öl stellt eine glatte Oberfläche her, ersetzt die Luft in den oberflächlichsten Schichten der Epidermis und macht sie so weit durchscheinend, daß die Cutispapillen und ihre Capillarschlingen sichtbar werden, wenn sie durch schräg einfallendes starkes Licht beleuchtet sind. Manchmal erweist sich das Anbringen eines Deckgläschens (Schur 1920) vorteilhaft. An den meisten Hautstellen sind nur die Spitzen der Capillarschlingen sichtbar (Abb. 35), aber am Rand der Fingernägel sieht man die Papillen von der Seite und lassen sich eine Anzahl Schlingen in ihrer ganzen Länge beobachten.

Im Jahre 1916 veröffentlichte Weiss die erste einer langen Reihe von Abhandlungen aus der Klinik von Otfr. Müller, Tübingen, über das mikroskopische Aussehen der Hautcapillaren beim Menschen. Die Untersuchung ist dann hauptsächlich von klinischem Gesichtspunkt aus fortgeführt, und es wurden die Änderungen im Aussehen der Capillaren, besonders derjenigen am Nagelwall, bei allerlei Krankheiten beschrieben. Ich be-

absichtige nicht, auf eine ausführliche Erörterung dieser Arbeiten einzugehen, um so weniger, als ich glaube, daß die Schwankungen der Capillaren an normalen Individuen und als Reaktion auf einfache Reize noch kaum genügend berücksichtigt sind.

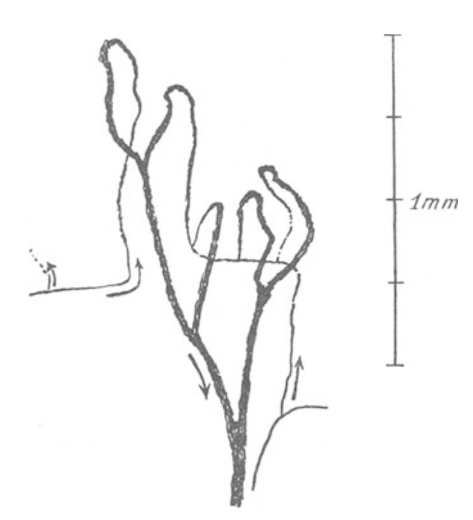


Abb. 35. Arteriolen, Capillaren und Venchen am Nagelwall des menschlichen Fingers. (Nach E. B. Carrier.)

Die Reaktionen und das Verhalten normaler Hautcapillaren hat W. Hagen (1921) und in meinem Laboratorium Frl. Carrier (1922) untersucht. Diese benutzte das konzentrierte Licht einer kleinen Bogenlampe, aus dem mittels passender Lichtfilter die Strahlen beider Enden des Spektrums, welche die Capillaren beeinflussen können, ausgeschaltet waren, wodurch auch der Kontrast zwischen Blut und Gewebe gesteigert wird, und so gelang es ihr, an günstigen Stellen die Verbindungen der Capillaren mit den Arteriolen sowohl als mit den Venchen zu sehen. Die Abbildung zeigt, daß die Arteriolen normalerweise sehr eng sind. Doch muß man daran denken, daß die Gefäßwände selbst unsichtbar sind und nur der Achsenstrom roter Blutkörperchen beobachtet werden kann. Der Durchmesser der Arteriolen ist daher etwas größer als die Abbildung angibt.

Die Blutströmung in den Capillaren am Nagelwall.

Was am Nagelwall auf den ersten Blick am meisten auffällt, ist die Mannigfaltigkeit der Capillarschlingen an Größe und Gestalt. Auf der einen Seite stehen Gefäße, die so dünn sind, daß sie nur eine einzige Reihe roter Zellen hindurchlassen; das andere Extrem sind große Gefäße, mehrere Hundertstel Millimeter weit, welche die Form einer einfachen Schlinge oder auch einer 8 haben

können oder, besonders wenn die Haut irgendwie ein wenig beschädigt ist, erheblich gedreht und gebogen sein können. Die Länge der Capillarschlingen schwankt innerhalb weiter Grenzen. Dabei kommt es sehr auf die Art der Arbeit an, zu der die Hände gebraucht werden, und darauf, ob die Haut frei über den Nagel wachsen kann oder nicht. Der venöse Schenkel ist im allgemeinen breiter und manchmal beträchtlich breiter als der arterielle.

Während die allgemeine Gestalt und relative Größe der Capillaren bei einem Individuum lange Zeit hindurch fast ganz unverändert bleibt und gewöhnlich alle vorhandenen Capillaren offen sind und Blutkörperchen hindurchfließen lassen, kommen viele kleinere spontane Änderungen in der Weite der einzelnen Capillaren und in ihrer Strömungsgeschwindigkeit vor, wie Hagen beschrieben und abgebildet hat. Wenn der Blutkörperchenstrom schnell ist, erscheint er fast homogen, aber bei einer langsamen Strömung fallen die Leukocyten als kleine weiße Flecken auf. Oft besteht eine langsame Strömung, die körnig aussieht, infolge Agglutination der roten Blutkörperchen, besonders unter dem Einfluß der Kälte. Diese körnige Strömung haben viele Autoren bemerkt, und einige haben darauf besonderen Wert gelegt.

Wahrscheinlich hat die Agglutination etwas mit einer Erscheinung zu tun, die als peristaltische Kontraktionen der Capillaren beschrieben ist (Thaller und Draga 1917), und die man zuweilen, wenn auch wohl nicht bei allen Individuen, bei langsamer Strömung beobachten kann: Der Strom verlangsamt sich und nimmt dann einen neuen Anlauf mit einer in die Blutsäule eingeschobenen, ungefähr $^1/_{10}$ mm langen Lücke. Nun sind die Capillarwände nicht sichtbar; es läßt sich also durch die einfache Betrachtung nicht entscheiden, ob das eine wirkliche Kontraktion der Capillare bedeutet oder eine Eigentümlichkeit in der Verteilung der Zellen. Was man sieht, ist ein blutkörperchenfreier Raum. Er ist als Kontraktionswelle gedeutet, die über die Capillare hinwegziehe und so die Fortbewegung des Blutes unterstütze. Hagen hat die Beobachtung gemacht, daß, wenn der Fluß ganz zum Stillstand kommt, die Zellen in einer Capillare sich mehr nach der Schlingenspitze zu sammeln und an beiden Seiten eine plasmagefüllte Lücke lassen, und diese Beobachtung genügt, scheint's,

zur Erklärung der Lücken, die bei langsam ruckweis fließendem Blut auftreten. Es ist allerdings gelegentlich möglich, auch in einem ganz rasch fließendem Strom Lücken zu sehen. Daß sie aber nicht auf Capillarkontraktionen beruhen, ergibt sich aus folgenden Beobachtungen. Erstens bewegen sich solche Lücken mit sehr verschiedener und oft sehr großer Geschwindigkeit, wie zu erwarten wäre, wenn es eben Lücken in der sich bewegenden Blutsäule sind, aber nicht, wenn es Kontraktionen wären, die das Blut vor sich her treiben; und zweitens kann man manchmal, wenn man die Strömung in zwei, aus der Gabelung einer Arteriole entspringenden Capillarschlingen im Auge behält, sehen, wie die Lücken über beide Capillaren gleichzeitig wandern. Es gibt also sicher keinen deutlichen Beweis für das Vorkommen peristaltischer Wellen in Capillaren, und schon der Gedanke hat wenig innere Wahrscheinlichkeit für sich.

Das abwechselnde Sichöffnen der Capillaren in der Haut und anderen Geweben.

Am Handrücken sind gewöhnlich nur die Köpfe der Capillarschlingen zu sehen, aber gelegentlich läßt sich der venöse Schenkel auf seinem ganzen Wege bis hinab zu dem reichlich anastomosierenden Venchennetz verfolgen, so daß man sieht, wie dieser horizontale Plexus in regelmäßigen Abständen das Blut aus den Capillarschlingen aufnimmt.

Behält man ein einzelnes kleines Hautfeld (Abb. 36 A—E) mehrere Minuten hindurch im Auge, so findet man, daß hier im Gegensatz zu dem Verhalten am Nagelwall, die Capillaren in einem gegebenen Zeitpunkt nicht alle offen sind. Sie öffnen und schließen sich fortwährend, wie in der Abbildung zu sehen ist. In ihr sind Zeichnungen wiedergegeben, die alle drei Minuten gemacht sind, und zugleich eine Skizze sämtlicher in diesem Hautfeld vorhandener Capillaren, die durch einen leichten Druckreiz geöffnet wurden. Ein derartiges Abwechseln offener Capillaren hat man immer wieder an der menschlichen Haut in ganz ungereiztem Zustand gesehen. Hagen sah entsprechende Änderungen in einem flachen Capillarnetz am Kaninchenohr und gab eine schematische Skizze von mehreren Änderungen, die während weniger Minuten stattfanden. Sie kommen auch regelmäßig,

wenn auch weniger auffällig, in der Schwimmhaut von Fröschen vor, wie ich beschrieben habe (1921), und auch an Froschmuskeln habe ich sie wiederholt gesehen. Ganz kürzlich ist die abwechselnde Durchströmung bald einer, bald der andern Capillare und bald eines, bald des andern Glomerulus von Richards (1922) für die Froschniere beschrieben.

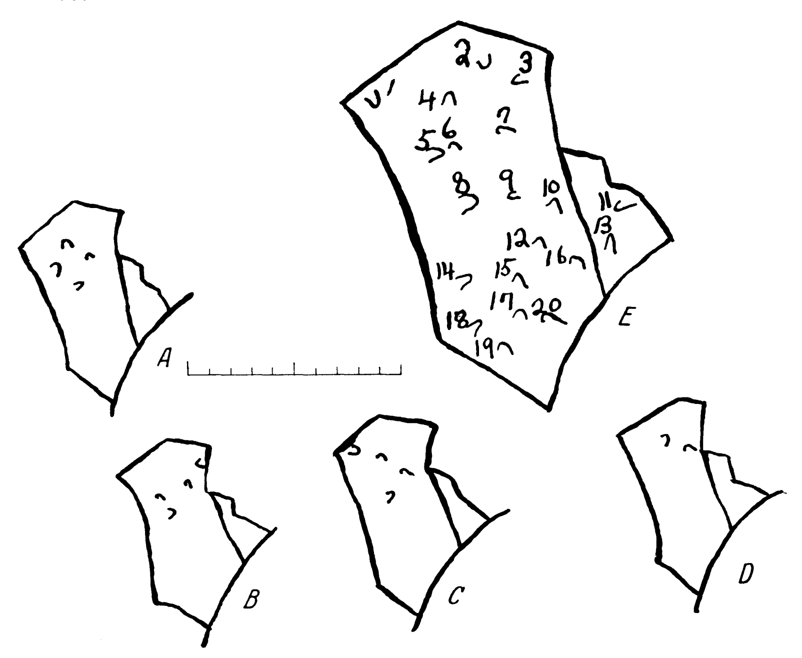


Abb. 36. Durch subpapilläre Venen begrenzter Bezirk mit Capillarschlingen vom menschlichen Handrücken.

Abb. A—D sind in Abständen von 3 Minuten gezeichnet. In E sind sämtliche vorhandenen Capillaren durch mechanischen Reiz eröffnet. (Nach E. B. Carrier.)

Ich beabsichtige, kinematographische Methoden anzuwenden, um dieses abwechselnde Öffnen der Capillaren genauer und in ausgedehnterem Maße zu untersuchen, als es durch bloße Betrachtung durchführbar ist, weil ich glaube, daß hierin gerade das Wesen der Capillarkreislaufsregulierung liegt.

Eine im Vergleich zur gesamten vorhandenen Anzahl sehr kleine Zahl offener Capillaren genügt schon, wie wir sahen, um

den Bedarf eines ruhenden Gewebes zu decken, aber wenn die geöffneten Capillaren immer dieselben blieben, so würde die Verteilung der von ihnen herangeschafften Stoffe nur sehr ungleich sein. Die den offenen Capillaren nächstgelegenen Gewebselemente würden mehr bekommen, als sie brauchten, und die entfernteren würden darben. Wenn die Lage der offnen Capillaren fortwährend wechselt, bekommt eine Zelle, die in einem Augenblick notleidet, alles, was sie braucht, sobald die ihr nächstliegende Capillare sich geöffnet hat. Auf diese Weise kann für jeden einzelnen Punkt eine angemessene, wenn auch intermittierende Versorgung gewährleistet sein, wobei im betreffenden Gewebe das Blut mit äußerster Sparsamkeit ausgenützt wird, da jederzeit nur das gerade notwendige Minimum in einem Gewebe vorhanden ist.

Eine derartige Regulierung wird vielleicht durch Stoffwechselprodukte hervorgebracht, die sich an Punkten, wo die durch Diffusion bis zur nächsten offenen Capillare zurückzulegende Entfernung zu groß ist, anhäufen und durch ihre Einwirkung das Öffnen eines näheren Gefäßes veranlassen. Vielleicht darf man als den maßgebenden Faktor, wenigstens in einigen Geweben, einfach den Sauerstoffmangel ansehen, oder auch es ist das Hypophysenhormon, das aus einer Capillare allmählich verschwindet, wenn sie für den Blutdurchtritt verschlossen bleibt. Es ist zur Zeit unmöglich, zwischen diesen und andern Möglichkeiten eine Entscheidung zu treffen. Es wirken da wohl mehrere Faktoren zusammen, und was ich sagen kann, ist nur, daß die Frage die sorgfältigste experimentelle Untersuchung erfordert und zweifellos auch lohnt.

In der Haut des Menschen und sehr deutlich an der Handinnenfläche kommt ferner ein abwechselndes Sichöffnen von Capillaren (und Venchen) vor, insofern Hautfelder von wenigen Millimetern Durchmesser, in denen nur ein paar Capillaren offen sind, während die tieferliegenden Gefäße undeutlich sind, mit andern abwechseln, wo zahlreiche Capillaren offen und die tieferliegenden Gefäße gut erkennbar sind. Der Unterschied ist oft schon für die Beobachtung mit bloßem Auge deutlich (Ebbecke 1917, S. 51), und man kann sehen, wie die weißen und roten Flecke fortwährend ihre Gestalt und Lage ändern.

Die lokalen vasomotorischen Reaktionen auf mechanische Reize.

Im zweiten Vortrag beschrieb ich die lokalen weißen und roten Reaktionen, die nach einer kurzen Latenzzeit an der menschlichen Haut zum Vorschein kommen, wenn sie leicht (Nachblassen) oder stärker mit einem stumpfen Instrument gestrichen wird. Aus einer Arbeit von L. R. Müller (1913) gebe ich hier Abbildungen (37—39) wieder, welche diese Reaktionen sehr deutlich zeigen.

In Abb. 37 ist die Haut leicht gestrichen, und ist nur die Blässe entstanden. In Abb. 38 ist das Streichen kräftig gewesen, ohne doch deutlich schmerzhaft zu sein, da auf der linken Seite der Abbildungen keine Spur eines Reflexerythems zu sehen ist. Auf der rechten Seite sieht man die beiden unteren roten Streifen von einem weißen Saum umrandet und verlängert.

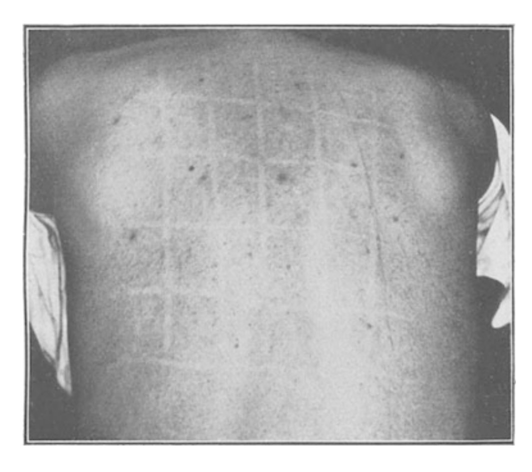


Abb. 37. Nachblassen nach Bestreichen der Haut am Menschen. (Nach L. R. Müller.)

Frl. Carrier hat jetzt diese Reaktionen mikroskopisch untersucht, um ihren Mechanismus möglichst aufzuklären.

Wird unter dem Mikroskop mit einer dünnen spitzen Glasnadel ein leichter Druck ausgeübt, so findet beinah' augenblicklich im ganzen gereizten Bezirk eine Eröffnung und Erweiterung der Capillaren statt. Die Reaktion erscheint analog derjenigen, die am Kaninchenohr nach dem gleichen Reiz stattfindet, aber mit dem Unterschied, daß am Kaninchenohr sich zuerst die unmittelbar gedrückten Capillaren erweitern und sich daran eine deutliche, durch Nervenfibrillen vermittelte Ausbreitung auf die Umgebung anschließt. In der Haut des Menschen ist keine Aus-

breitung zu sehen und erweitern sich die Capillaren nur, insofern sie direkt mechanisch getroffen sind. Nach dem ersten Blutandrang, der verschieden lang bis zu einer halben Minute dauert, wird unter Umständen das Hautfeld blasser als vorher, doch ist diese Reaktion nicht konstant gefunden.

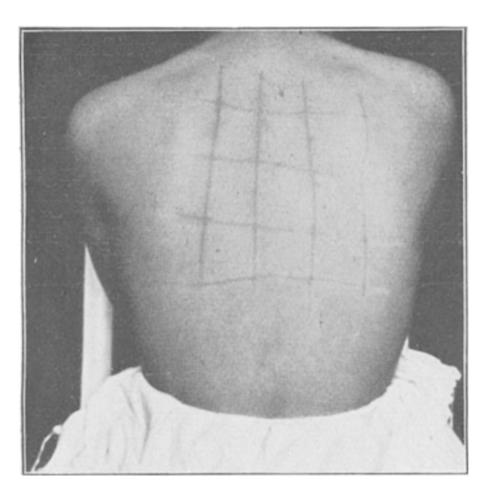


Abb. 38. Nachröten nach Bestreichen der Haut. (Nach L. R. Müller.)

Danach wurde die Wirkung eines Strichreizes, wie er bei den üblichen dermatographischen Prüfungen angewandt wird, unter dem Mikroskop beobachtet. Wenn eine stumpfe Spitze leicht übers Gesichtsfeld geführt wurde, war die erste Reaktion dieselbe wie nach leichtem Druck. Zunächst öffneten sich die Capillaren, so daß viel mehr im Gesichtsfeld waren als zu Anfang des Versuchs. Dann, nach etwa 15 Sekunden, fingen sie an, sich zu schließen, und das Nachblassen trat ein. Eine der auffälligsten Eigentümlichkeiten ist, daß der tieferliegende Venchenplexus ebenfalls verschwindet und der Gewebsuntergrund weißer und heller wird. Die Farbreaktion, wie sie dem unbewaffneten Auge erscheint, hängt viel

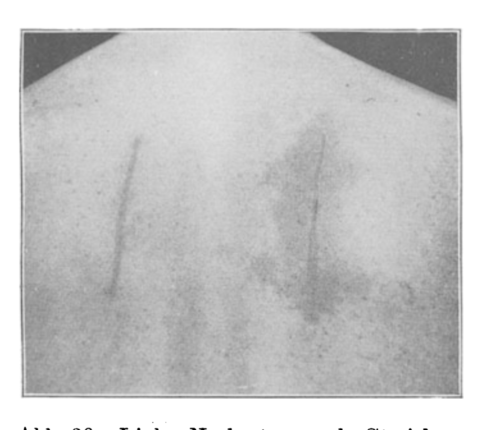


Abb. 39. Links Nachröten nach Streichen mit stumpfem Instrument. Rechts Nachröten und Reflexerythem nach Kratzen mit der Nadel. (Nach L. R. Müller.)

mehr von den Änderungen der Venchen ab als von den eigentlichen Capillaren.

Ist der Reiz so stark, daß als Reaktion ein mittlerer roter Streif mit weißem Saum zu beiden Seiten entsteht, so ist das mikroskopische Bild im Anfang dasselbe wie eben geschildert. Die Capillaren öffnen sich sowohl auf der unmittelbar vom Reiz getroffenen Strecke als zu beiden Seiten. Im Verlauf von 15 Sekunden jedoch wird der mittlere Teil, der natürlich heftiger gereizt ist, röter. Die Capillaren sind mehr gefüllt, die tieferliegenden Gefäße treten mehr hervor und der Gewebsuntergrund ist stärker gerötet. Aber in dem Bezirk auf beiden Seiten fangen die Capillaren und anderen Gefäße zur selben Zeit an sich zu schließen, und sehr bald ist sowohl das zentrale Rot als das umgebende Weiß gut entwickelt. Manchmal kann man schon ohne Vergrößerung am Arm einer hellhäutigen Person sehen, wie ein allgemeines Erröten auftritt, aus dem sich erst das Nachröten und Nachblassen entwickeln.

Sowohl bei der Weiß- wie bei der Rotreaktion sind sicherlich Capillaren und Venchen mit Kontraktion bzw. Erschlaffung beteiligt. Es ist nicht möglich gewesen, zu sehen, ob die Arteriolen sich bei der Weißreaktion zusammenziehen, aber sicherlich erschlaffen sie beim Nachröten, wie Frl. Carrier durch folgenden Versuch gefunden hat. An einem Arm, der vor Kälte cyanotisch ist und an dem kein Nachblassen zu erzielen ist, weil die Capillaren ihr Vermögen sich zu kontrahieren, verloren haben, läßt sich das Nachröten leicht hervorrufen und hat eine helle arterielle Farbe.

Müller (1913) fand, daß die lokalen vasomotorischen Reaktionen ebenso gut zu erhalten waren in Fällen, wo das entsprechende Segment des Rückenmarks zerstört und die Möglichkeit eines Reflexes dadurch ausgeschlossen war. Ebbecke (1917) fand ferner, daß er diese Reaktionen nach Verletzung der entsprechenden peripheren Nerven erzielen konnte, selbst in Fällen, wo diese degeneriert waren, und daß Lokalanästhesie mit Novocain ihr Auftreten nicht verhinderte. Die Versuche mit Lokalanästhesie sind von Frl. Carrier wiederholt und modifiziert, welche die Resultate völlig bestätigt: Es ist unmöglich, diese Reaktionen durch Lokalanästhesie aufzuheben. Diese Befunde schließen die Möglichkeit aus, daß die Rötung auf einem lokalen Axonreflex in sensiblen Nervenendigungen beruhen, und weisen

darauf hin, daß es die glatten Muskelzellen selbst sind, welche direkt durch mechanischen Reiz zur Erschlaffung gebracht werden. Wenn der Reiz stark ist, erschlaffen sie während eines Zeitraums von einer Minute und mehr noch immer mehr; nach schwachem Reiz erholen sie sich nach 15—30 Sekunden, und es entsteht eine mehr oder weniger vollkommene Kontraktion und Blässe. Es ließe sich denken, daß diese Kontraktion auf einer Hormonwirkung der vermehrten Blutzufuhr beruhte, aber diese Erklärungsmöglichkeit befriedigt nicht, da, wie Cotton, Slade und Lewis (1917) gezeigt und Frl. Carrier bestätigt haben, die Blässe gleich gut auch an einem Arm erhalten werden kann, an dem die arterielle Blutzufuhr zuvor abgesperrt war, sogar noch nach 10 Minuten, wenn der Arm deutlich cyanotisch war.

Das Nachblassen kann, nach den gegenwärtig zur Verfügung stehenden Tatsachen, entweder auf einer direkten Wirkung schwacher mechanischer Reizung auf die contractilen Elemente beruhen oder auf einem Axonreflex in sympathischen Fasern. Die letztere Möglichkeit läßt sich nicht ausschließen, da eine gewisse Anzahl sympathischer Fasern, welche die Gefäße versorgen, sie auf dem Wege der Arterien erreichen. Diese entgehen der Degeneration nach Durchschneidung des Spinalnerven und leisten vielleicht der Einwirkung von Novocain oder Cocain Widerstand.

Ebbecke erwähnt den Umstand, daß an Narben, frischen roten oder auch alten, die lokalen vasomotorischen Reaktionen sich nicht erzielen lassen, und es ist bemerkenswert, daß dort die Capillaren und Venchen ersichtlich in mancher Beziehung anders reagieren als die Gefäße der normalen Haut. Gewöhnlich sind sie enger, die Narben sehen weiß aus, aber, der Kälte ausgesetzt, erschlaffen sie in einem früheren Stadium, wodurch sich die Narben mit deutlich bläulicher Färbung von der sonst blassen Haut abheben (Ebbecke). Bier (1897, S. 452) erwähnt den Fall eines stark seekranken Menschen: Sein Gesicht war totenbleich, aber die zahlreichen Mensurnarben aus seiner Studentenzeit hoben sich mit blauer Farbe ab. Wir können daraus schließen, daß in den Narben die Capillaren und Venchen sich der Kontraktion der Arterien nicht angeschlossen haben. Die eingetretene Erweiterung könnte eine Folge des Sauerstoffmangels sein.

Am Kaninchenohr läßt sich die reaktive Rötung mikroskopisch leicht erzielen, aber es ist mir bisher nicht gelungen, die reaktive

Blässe zu erhalten, obgleich ich Arteriolenkontraktion auf mechanische Reizung gesehen habe. Diese Kontraktion breitet sich soweit längs der Arterie, 2 mm in beiden Richtungen, aus, daß ich glaube, daß Nervenfasern, wahrscheinlich sympathische, beteiligt sein müssen.

Ebbecke hat das Nachröten an bestimmten inneren Organen, nämlich Leber, Milz und Niere mehrerer Säugetiere beobachtet. An der Leberoberfläche kann es mit größter Leichtigkeit durch einen ganz schwachen Reiz hervorgerufen werden, so durch Bestreichen mit einer weichen Bürste. An der Niere läßt sich das Nachblassen sogar, nachdem sie aus dem Körper herausgenommen ist, deutlich zeigen. An andern inneren Organen und in Muskeln fehlen deutliche lokale vasomotorische Reaktionen.

Die lokalen vasomotorischen Reaktionen der Capillaren auf mechanische Reizung sind von Wert, indem sie die Verschiedenheit des Verhaltens verschiedener Capillaren hervorheben. Was sie für den Haushalt des Organismus zu bedeuten haben, ist unbekannt, und das Verständnis ihres Mechanismus ist trotz der hierauf verwendeten Arbeit noch unvollkommen.

Die paradoxen Reaktionen auf venöses Blut.

An der menschlichen Haut haben Rehberg und Frl. Carrier und am Kaninchenohr Rehberg und ich eine Reihe von Versuchen angestellt, um gewisse Befunde nachzuprüfen und zu erklären, die Bier (1897, 1898) und Zak (1921) erhalten hatten und die zum Teil in scharfem Widerspruch zu unsern, ja, zu allgemein anerkannten Anschauungen standen.

Bier geht von der reaktiven Hyperämie aus, die an den Gliedmassen von Tieren und Menschen zum Vorschein kommt, wenn die arterielle Blutzufuhr eine Zeitlang unterbrochen ist, und die er selbst in so ausgedehntem Maße untersucht und nutzbringend verwertet hat, und er behauptet, daß diese Hyperämie nur durch arterielles Blut hervorgebracht werden kann, während die Capillaren auf venöses Blut mit Kontraktion reagieren; sie haben, wie Bier es genannt hat, ein „Blutgefühl“.

Diese Anschauung, die sich von vornherein einem Physiologen von mechanistischer Denkweise nicht gerade empfiehlt, stützt sich auf Versuche, die freilich nicht leichthin vernachlässigt werden

dürfen und die uns sorgfältigster Beachtung wert schienen. Ich will zunächst einige dieser Versuche anführen.

Im Versuch 74 (1898) unterbricht Bier durch Bindenschnürung plötzlich die Blutzufuhr zu dem Arm eines in horizontaler Lage befindlichen Menschen. Auf diese Weise erhält er, wie er feststellt, ein mit ungefähr normaler Blutmenge gefülltes Glied. Läßt man nun den Arm herunterhängen, so schwellen die Venen rasch an, so daß sie bald ganz voll sind. Versuch 75 ist ähnlich, nur daß der Arm hochgehalten und das Blut herausgetrieben wird, bevor die Binde umgelegt wird. Zuerst sind die Venen kaum sichtbar, aber nachdem der Arm ungefähr 5 Minuten heruntergehangen hat, heben sie sich deutlich ab, gefüllt mit Blut.

Im Versuch 76 ruft Bier am Arm eines Menschen mit hellem Teint eine leichte Hyperämie durch venöse Stase hervor, so daß der Arm etwas bläulich ist, und schließt dann durch Esmarchbinde die Blutzufuhr vollständig ab. Nun läßt man den Arm vor einem Heißluftapparat herunterhängen. Zuerst ist er gleichmäßig blau, wird aber bald weißgefleckt und nach 15 Minuten überwiegen die weißen Flecke am Oberarm. Zu dieser Zeit sind Unterarm und Hand noch größtenteils blau, aber selbst an den Fingerspitzen fehlen weiße Flecke nicht ganz. Bei Lupenbetrachtung der blauen Flecke zeigen sich in ihnen viele kleine weiße Inselchen.

Ein ähnlicher Versuch ist auch am Schwein angestellt (Nr. 77), wobei die Axillararterie und Vene freigelegt und das ganze Glied mit Ausnahme dieser Gefäße abgebunden wurde. Danach wird die Arterie 10 Minuten lang geschlossen. Beim Öffnen entsteht rasch eine sehr ausgesprochene Hyperämie. Wird die Arterie wieder geschlossen, so geht die Färbung in Blau über, kehrt aber nach 2 Minuten zur natürlichen Farbe zurück und wird dann ausgesprochen blaß. Die Zehen des herunterhängenden Gliedes bleiben freilich blau. Der Versuch gelingt auch, nur mit langsamerer Entstehung der Blässe, wenn der Plexus brachialis entfernt ist (Nr. 79).

Nach künstlicher Ischämie wird am Hinterbein eines Schweines reaktive Hyperämie erzeugt (Bier 1897, Nr. 27). Dann wird das Tier asphyktisch gemacht, und es stellt sich heraus, daß, wenn die Haut blau wird, die Hyperämie schnell abblaßt und wieder zum Vorschein kommt, wenn das Tier Luft schöpfen kann.

Diese und mehrere andere Versuche erklärt Bier als auf Capillarkontraktion beruhend. In Versuch 74 und 75 treibt diese Kontraktion das Blut in die Venen, während in Versuch 76 und 77 der Druck so hoch ist, daß nur einige Capillarbezirke kräftig genug sind, um sich ihm entgegen zu kontrahieren.

Aus den Versuchen von Zak teile ich folgende mit.

Die Blutzufuhr zum Arm wird unterbrochen. Wird dann die Hand ungefähr 30 mal hintereinander energisch geballt und geöffnet, so werden alle fünf Finger weiß. Ist die Blässe einmal aufgetreten, so ändert sie sich nicht, selbst wenn die Hand in Ruhe bleibt. Wird die Arterie nun freigegeben, so breitet sich eine Hyperämie rasch über den Unterarm und langsamer an den Fingern aus, wobei es gegen 10 Sekunden dauert, bis der blasse Bezirk ganz gefüllt ist. Zak erklärt dies als eine Kontraktion der Capillaren, die sich gegen venöses Blut wehren. Wenn durch die Arbeit Stoffwechselprodukte angehäuft sind, ist das für die Capillaren ein Kontraktionsreiz.

In einer andern Beobachtungsreihe beschäftigt sich Zak mit dem bekannten Reflexerythem, das, wie im vorigen Vortrag erwähnt, in der Haut durch Schmerzreiz erzeugt wird, in Verbindung mit einer Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr. Er findet, daß der Mangel arteriellen Blutes das Auftreten des Reflexerythems verhindert, obgleich das direkte Nachröten in gewohnter Weise zustande kommt. Doch kommt das Erythem zum Vorschein, wenn arterielles Blut eingelassen wird, und hebt sich deutlich ab, wenn der erste Blutandrang nachgelassen hat. Eine Unterbrechung der arteriellen Zufuhr während der Latenzzeit nach der Reizung verhindert das Auftreten des Reflexerythems, und sogar wenn die Zufuhr unterbrochen wird, nachdem sich das Erythem entwickelt hat, kommen nach 1—2 Minuten weiße Inseln in ihm zum Vorschein, und es verschwindet bald ganz.

Wir, meine Mitarbeiter und ich (Rehberg und Carrier 1922) können im ganzen die Richtigkeit der eben geschilderten Beobachtungen bestätigen, aber obgleich sie stark zugunsten der Bierschen Ansicht zu sprechen scheinen, glauben wir doch, zeigen zu können, daß sie in ganz anderer Weise zu deuten sind.

Das Blaßwerden der Finger in Zaks Arbeitsversuch beruht nicht auf einer Anhäufung von Stoffwechselprodukten, die ja

im Unterarm stattfinden müßte, wo die Muskelbewegungen ausgeführt werden, sondern auf einfacher mechanischer Auspressung des Blutes durch den Druck, der beim Beugen der Finger ausgeübt wird. Die Capillaren sind überhaupt nicht kontrahiert, denn sie füllen sich langsam von den Venen her, wenn die die Blutzufuhr abschneidende Manschette liegen bleibt. Läßt man sie 20 Minuten lang liegen, so ist die Hand tief blau, und drückt man auf eine Hautstelle, so hat man den Eindruck, als ob man eine über eine seichte Schicht gefärbter Flüssigkeit gespannte Membran berührte; so leicht und rasch flutet die Farbe über den Fleck zurück, der momentan blaßgedrückt war. Auch jetzt noch läßt sich durch die Fingerbewegung das Blaßwerden erreichen, aber die blaue Farbe kehrt fast unmittelbar zurück.

Zaks Beobachtungen über das Ausfallen des Reflexerythems nach Abbinden der Blutzufuhr durch Druckmanschette am Arm, sind von Rehberg und Frl. Carrier nicht ganz bestätigt. Wie sie fanden, ließ sich eine bläuliche Rötung statt einer hellen Rötung erzielen, wenn der Arm in solcher Lage nach unten gehalten wurde, daß die Schwerkraft die erschlafften Capillaren mit Blut füllte. In Herzhöhe reichte der zur Verfügung stehende Druck nicht aus.

So geben die Versuche von Zak bei richtiger Deutung keine Stütze für die Ansicht, daß Capillaren imstande sind, sich gegen venöses Blut zu verschließen.

Die von Bier beschriebenen weißen Flecken sind schwieriger zu erklären. Diese Flecke kommen, dank dem größeren Farbkontrast, am besten zum Vorschein, wenn vor Anlagen der Druckmanschette zur Ausschaltung der Blutzufuhr eine Hyperämie erzeugt ist. In dem Fall treten weiße Flecke am blauen Arm nach 5—10 Minuten auf. Sie nehmen an Größe zu, bis sie ein oder mehrere Zentimeter breit sind oder zu größeren Flächen zusammenfließen, die einen beträchtlichen Teil des Arms bedecken. Bevor sich diese Flecke am Arm entwickeln, treten auch (leichte) rote Flecken von heller arterieller Blutfärbung an der Hand auf, wo echte weiße Flecken nur gelegentlich zu sehen sind.

Mikroskopische Beobachtung des Handrückens an einer Stelle die bei Unterbrechung des Blutflusses blau bleibt, zeigt folgende Änderungen. Während der ersten oder der zwei ersten Minuten öffnen sich die Capillaren abwechselnd, wie sie es normalerweise

tun; aber allmählich werden mehr und mehr im Gesichtsfeld sichtbar, bis am Ende von 2—3 Minuten alle Capillaren offen sind; sie bleiben dann auch während der Versuchsdauer von 20 bis 25 Minuten offen. Die tieferliegenden Gefäße jedoch sind nur eben erkennbar. Das Blut nimmt eine tief blaue Farbe an. Beim Aufhören des Drucks schlägt die Farbe fast augenblicklich ins arterielle um, der Untergrund wird ebenfalls rot, der Venenplexus hebt sich stark gefüllt hervor. Doch ist das ganz vorübergehend, und in einer Minute fangen einige der Capillaren an zu verschwinden, der Untergrund ist weniger leuchtend, und 2 oder 3 Minuten später sieht die Haut ganz normal aus. Betrachtet man einen roten Fleck unter dem Mikroskop, so kann man ihn nicht von einem Hautfeld mit normalem Kreislauf unterscheiden. Ein weißer Fleck am Handrücken zeigt mikroskopisch die tieferliegenden Gefäße ganz verschwunden und nur die Spitzen sehr weniger Capillaren sind sichtbar. Hört der Druck auf, so wird der weiße Fleck ebenfalls hyperämisch, aber nicht so intensiv wie die umgebende blaue Haut, und kehrt auch rascher zum normalen Zustand zurück.

Am Arm konnte man mit Hilfe des Mikroskops nicht zu einer deutlichen Unterscheidung zwischen „roten Flecken“ und „weißen Flecken“ gelangen, weil schon in der Norm die Hautfarbe weiß ist und nur wenige Capillaren offen sind. Doch berechtigen die vorhandenen Tatsachen zu dem Schluß, daß es zwei Arten von Flecken gibt. Die ersten sind arterielle Flecken, d. h. Bezirke mit arteriellem Blut, die wahrscheinlich durch Kollateralkreislauf von dem Markzweig der Art. superior profunda ernährt sind; denn dieser läuft eine Strecke weit durch den Humerusknochen, wird daher durch die Manschette nicht komprimiert und schickt dann einen Ast zur Anastomose mit dem rücklaufenden Ast der Radialis. Wenn man den Finger auf solchen Fleck aufdrückte, so daß das Blut aus ihm und dem umgebenden Gewebe ausgedrückt wurde, so sah man beim Aufheben des Drucks das Blut in das umgebende Gewebe vom Rande her einfließen, aber der arterielle Fleck selbst füllte sich unmittelbar von unten. Es ist recht bemerkenswert, daß die geringe Zufuhr arteriellen Blutes, die durch Anastomosen im Knochen in den abgebundenen Arm gelangt, sich an bestimmten Flecken in der Oberfläche lokalisieren läßt, die gewöhnlich immer wieder an denselben Stellen an-

getroffen werden. Das dauernde Nachsickern arteriellen Blutes erklärt die allmähliche Füllung der Venen am herabhängenden Arm in Biers Versuch 74 und 75.

Die wirklichen weißen Flecken, in welchen die Capillaren und Venchen sich zusammenziehen und venöses Blut austreiben, lassen sich auf Abkühlung zurückführen. Wie wir gesehen haben, ist Kälte, innerhalb gewisser Grenzen, ein sehr kräftiger Anreiz zur Kontraktion der Capillaren in der menschlichen Haut. Ein Arm mit nur minimaler Blutzufuhr kühlt sich rasch ab, und es läßt sich feststellen, daß die weißen Flecken bei künstlich gesteigerter Abkühlung größer und zahlreicher werden. Wurde der Arm in Wasser von 35° gehalten, so traten verhältnismäßig wenig „weiße Flecken" auf, diese hatten rötlichen Ton, und, wie sich herausstellte, wenn das Blut aus ihnen ausgedrückt wurde, strömte es rasch von unten her wieder ein. Mit andern Worten, es waren arterielle Flecken.

Die Reaktion der Capillaren am Kaninchenohr gegenüber venösem Blut wird durch folgende Versuche veranschaulicht:

Ein Bezirk von etwa 1 qcm am Ohr wird mittels einer Roy- und Brownschen Kammer komprimiert, bis er völlig anämisch ist. Wenn nach mehreren Minuten der Druck herabgesetzt wird, wird der Bezirk stark hyperämisch. Nahe der Ohrbasis ist eine Klemme angebracht, mittels derer die Blutzufuhr unterbrochen werden kann. Dann nimmt das Blut zwar venöse Färbung an, die Hyperämie des Bezirks bleibt aber erhalten.

Der Bezirk wird 10 Minuten lang komprimiert, das Ohr abgeklemmt und dann der Druck aufgehoben. Trotz dem infolge der Abklemmung sehr niedrigen Blutdruck fließt das Blut in den Bezirk, der intensiv hyperämisch wird und auch so bleibt, wenn das Blut venös wird.

Endlich wird ein Bezirk 15 Minuten lang komprimiert, dann wird auch eine Klemme angelegt, die 15 Minuten liegen bleibt, und währenddessen wird das Blut im abgeklemmten Ohr sehr venös und die Capillaren erweitern sich. Nach den 30 Minuten wird der Bezirk dekomprimiert mit dem Erfolg, daß das venöse Blut langsam von allen Seiten einfließt und die Capillaren füllt, die aber nicht erweitert werden können, weil dazu die Blutzufuhr nicht ausreicht. Öffnet man nur einen Augenblick die Klemme, so entsteht intensive Hyperämie.

In einem vorhergehenden Vortrag habe ich die Wirkung auf den Kreislauf am Kaninchenohr beschrieben, wenn das Tier Luft von niedrigem und abnehmendem Sauerstoffgehalt einatmet. Wie gezeigt wurde, stellte sich zugleich mit der Cyanose eine ausgesprochene Capillarhyperämie des Ohres ein. Es kommt jedoch ein Augenblick, wo die Hyperämie plötzlich ins Gegenteil umschlägt, die Arterien, Capillaren und Venchen sich stark verengen und die Ohren, die eben noch maximal hyperämisch und dunkelblau waren, sowohl makroskopisch als mikroskopisch stark anämisch und blaß werden. Es macht großen Eindruck, an dem Ohre, das man dauernd unterm Mikroskop beobachtet, zu sehen, wie alle kleinen Blutgefäße sich zusammenziehen und ihr Blut in die Venen entleeren. Die makroskopischen Venen selbst werden nicht merklich betroffen. Dieser Umschlag, welcher der Bierschen Beobachtung (Nr. 27) entspricht, setzt gewöhnlich dann ein, wenn der Puls unregelmäßig geworden und die Atmung auf einzelne krampfhafte Atemzüge in verhältnismäßig langen Zwischenräumen reduziert ist.

Um den Mechanismus dieser auffälligen Reaktion aufzuklären, haben wir in mehreren Versuchen die Nerven an dem Ohr vor Beginn des Atmungsversuchs durchschnitten. Durchschneidung der hauptsächlich sensibeln Nerven, Auricularis anterior und posterior, hat keinerlei Einfluß, dagegen hebt Durchschneidung des Halssympathicus die Kontraktionsreaktion entweder ganz auf oder vermindert ihre Intensität sehr erheblich. Für den letzteren Erfolg sind wahrscheinlich die sympathischen Fasern die Ursache, welche das Ohr auf dem Wege des dritten Cervicalnerven erreichen (Fletcher 1898). Auf jeden Fall beruht die beobachtete Kontraktion auf einem kräftigen Reiz, der, wahrscheinlich aus bulbären Zentren, auf dem Wege sympathischer Fasern abgeschickt wird.

Wir können jetzt unsere Analyse der Bierschen und Zakschen Versuche in dem Satze zusammenfassen, daß venöses Blut niemals eine lokale Kontraktion von Capillaren hervorbringt, sondern in allen untersuchten Fällen eine deutliche, oft sehr ausgesprochene, dilatatorische Wirkung ausübt, die jedoch unter bestimmten Umständen von starken Kontraktionsreizen überwogen werden kann, welche direkt oder durch Vermittlung sympathischer Nervenfasern auf die Rougetzellen einwirken.

Die letzte untersuchte Reaktion ist augenscheinlich verantwortlich für die bekannte „Totenblässe", die oft, auch an menschlichen Individuen, so auffällig ist. Aus den Beobachtungen von Hooker (1921) an Katzen, die durch ein Übermaß von Äther plötzlich getötet wurden, geht hervor, daß Asphyxie keine notwendige Vorbedingung für die Entstehung einer prämortalen Kontraktion der kleinsten Blutgefäße ist. Hooker bemerkt, daß bei Tieren im Zustand des Histaminschocks die Capillaren im Tode erweitert blieben, eine Beobachtung, die ihre Parallelen auch in der menschlichen Pathologie hat. Hookers Folgerung, daß das Zentralnervensystem nicht an der Reaktion beteiligt sei, ist kaum zutreffend. Sie gründete sich auf die Beobachtung, daß Durchschneidung des Halssympathicus nicht imstande war, die Kontraktion zu verhindern, aber ich habe wiederholt auf die Tatsache hingewiesen, daß es noch andere Nervenbahnen gibt, auf denen sympathische Reize zu den Ohren gelangen können.

Hämorrhagische Blässe.

Wie bekannt, entsteht nach reichlichem Blutverlust eine sehr charakteristische Blässe von Haut und Schleimhäuten. Obgleich diese Blässe wahrscheinlich zum Teil auf der Blutverdünnung beruht, die rasch nach dem Blutverlust eintritt, ist doch anzunehmen, daß eine aktive Kontraktion von Capillaren und Venchen ebenfalls dabei mitspricht.

Bei Versuchen, in denen Hunde weitgehend entblutet wurden, beobachteten Meek und Eyster (1921) eine plötzliche Kontraktion der mikroskopischen Ohrgefäße, aber ihre Beschreibung weist eher auf eine prämortale Kontraktion hin, als auf eine kompensatorische Reaktion. Auch machen sie darauf aufmerksam, daß die in der Haut enthaltene Blutmenge so klein ist (2 bis 3% der Gesamtmenge), daß die Kontraktion nur sehr geringen Einfluß haben würde, wenn sie auf die Hautgefäße beschränkt wäre.

Aus seinen Versuchen über künstliche Plethora bei Hunden, denen Hundeblut bis zur doppelten normalen Blutmenge injiziert war, folgerte Worm Müller (1873), daß der große Blutüberschuß, der, wie er zeigen konnte, eine beträchtliche Zeit innerhalb des Gefäßsystems verblieb, ohne den arteriellen Blut-

druck nennenswert zu erhöhen, großenteils in Capillaren gespeichert sein müsse, die normalerweise leer wären. Ein eigentlicher Beweis für diese Behauptung wurde jedoch nicht erbracht.

Ich habe vor mehreren Jahren (1912) allerlei Belege dafür gegeben, daß eine Kompensation gegenüber Blutverlust und Blutüberfüllung hauptsächlich vom Pfortaderkreislauf vermittelt wird, doch schließt das natürlich nicht das Vorhandensein anderer kompensatorischer Mechanismen aus, und es würde sicherlich lohnen, allgemein die Capillarreaktionen auf Hämorrhagie und Plethora zu untersuchen. Wenn solche Reaktionen vorkommen, wie ich annehme, so liegt ihre Bedeutung für den Organismus jedermann klar vor Augen, aber der Mechanismus, der erforderlich ist, um sie in Gang zu setzen, scheint mir sehr dunkel zu sein.

Die vasoneurotische Konstitution.

Zum Schluß will ich kurz von der sog. vasoneurotischen Konstitution sprechen, wie sie Parrisius (1921) beschrieben und Hagen (1922) übernommen hat. Sie ist durch die große Labilität oder Unausgeglichenheit der Innervation des Gefäßsystems gekennzeichnet, die sich in den Capillaren ebenso wie in den Arterien äußert. Häufiger Wechsel der Innervation kommt entweder „spontan“ oder aus verhältnismäßig alltäglichen Anlässen vor. In den Krankengeschichten von Parrisius ist erwähnt, wie die Finger von manchen Kranken zuweilen ganz weiß werden (gleichzeitige Kontraktion von Arterien, Capillaren und Venchen), zuweilen lebhaft rot (Erweiterung aller Gefäße) oder dunkelblau (Kontraktion der Arteriolen mit Erweiterung der Capillaren und Venchen).

Die Innervation schwankt nicht nur von Zeit zu Zeit, sondern auch von Ort zu Ort in beträchtlichem Maße. Capillaren, die, am Nagelwall oder anderswo, nebeneinander liegen, können ganz erstaunliche Unterschiede zeigen, wie auf der Abb. 40 zu sehen ist, wo die engen Schlingen nahezu normal sind, während einige Schlingen enorm erweitert sind. Selbst innerhalb desselben Capillargefäßes können erweiterte Abschnitte zwischen andern mit normaler Lichtung liegen, richtige Capillaraneurysmen (Abb. 41).

Alle diese Symptome veranschaulichen die Unausgeglichenheit der — sympathischen — Innervierung, und ohne mich auf eine

bestimmte Meinung festzulegen, möchte ich auf die lehrreiche Analogie hinweisen zwischen diesen Beobachtungen und jenen, die am Frosch gewisse Zeit nach Nervendurchschneidung eines Beins oder nach operativer Entfernung der Hypophyse gemacht sind und über die in vorhergehenden Vorträgen berichtet wurde.

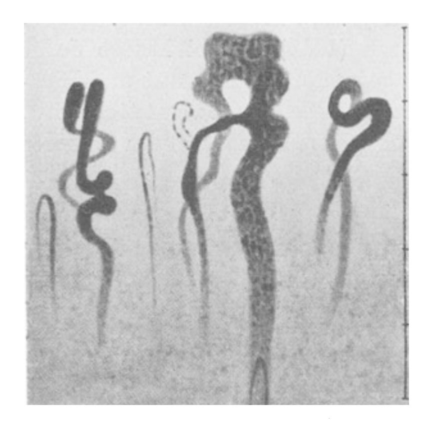


Abb. 40. Capillarschlingen am Nagelwall in einem Fall von Vasoneurose. (Nach Parrisius.)

Da die Innervation der Hautgefäße am normalen Individuum keineswegs konstant ist, gibt es natürlich keine scharfe Grenze zwischen der normalen und der vasoneurotischen Konstitution, aber nach Hagen, der an zahlreichen Kindern und jungen Leuten den Capillarkreislauf untersucht hat, sind Personen, die in dieser Richtung Abweichungen vom Normalen zeigen, keineswegs selten.

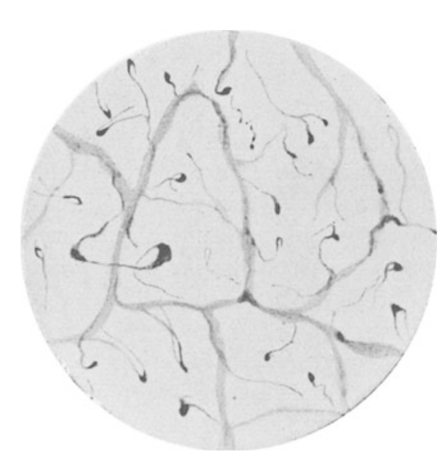




Abb. 41. Capillarneurysmen. (Nach Parrisius.)

In den schwersten Fällen von Vasoneurose bilden lokale Arterienspasmen das hervorstechendste Symptom. Diese führen zur Cyanose, oft mit recht beträchtlicher Erweiterung der entsprechenden Capillaren und subpapillären Venchen, und sogar zur Raynaudschen Gangrän.

Parrisius (1921) und Erben (1918) sind der Meinung, daß eine spastische

Kontraktion der subcutanen Venen großenteils für die Cyanose in diesen Fällen verantwortlich ist, und Parrisius beschreibt eine Erscheinung, die sich, wie er glaubt, nur unter der Annahme erklärt, daß die subcutanen Venen durch Kontraktion verschlossen werden: Wenn ein runder Fleck an der cyanotischen Haut mit einem Finger gedrückt wird, so wird er ganz weiß, und die blaue Färbung schleicht danach von allen Seiten zusammen wie das Schließen einer Irisblende, kommt aber gar nicht von unten. Diese Beobachtung erklärt sich leicht durch den Umstand, daß die subcutanen Venen mit Klappen versehen sind, die einen Blutrückfluß nicht erlauben, während die kleinen Hautvenen keine Klappen haben. Es gibt keine Tatsachen, die eine plastische Kontraktion subcutaner Venen beweisen könnten; diese ist vielmehr von vornherein als ziemlich unwahrscheinlich anzusehen.

Neunter Vortrag.

Der Stoffaustausch durch die Capillarwand.

In den vorhergehenden Vorträgen habe ich mich hauptsächlich mit der Physiologie der contractilen Elemente in der Capillarwand beschäftigt und absichtlich zunächst alles beiseite gelassen, was zu der Funktion gehört, die, alles in allem genommen, die Hauptleistung der Capillaren darstellt: Das ist der Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben oder Gewebsflüssigkeiten, der durch die Capillarwand hindurch stattfindet.

Allem Anschein nach ist diese Austauschleistung höchst zusammengesetzt: Gase, Wasser, anorganische Salze, organische Krystalloide der mannigfaltigsten Beschaffenheit und in gewissen Geweben sogar Kolloide gehen fortwährend durch das Capillarendothel, und nicht selten wechselt die Richtung des Durchtritts. „Nach einem Blutverlust wird die Gesamtblutmenge im Körper sehr rasch wiederhergestellt. Die Capillarwände scheinen das erforderliche flüssige und feste Material aufzunehmen, und gleichzeitig wird dieses Material neugebildet, so daß wieder Blutplasma von normaler Zusammensetzung entsteht ... Bei Bluttransfusion von einem Tier zum andern wird der flüssige Teil des injizierten Blutes rasch ausgeschieden.“ Angesichts solcher Tatsachen liegt es zweifellos nahe, den Capillaren selbst das Vermögen zuzuschreiben, den Stoffdurchtritt durch ihre Wände zu regulieren, und der eben zitierte Satz meines Freundes und bedeutenden Vorgängers in den Silliman-Vorträgen Dr. Haldane (1917, S. 81) scheint den Glauben an eine solche Regulierung zu enthalten, die für ihn den Kernpunkt der Forschung in der physiologischen Wissenschaft bedeutet. Ich möchte jedoch denken, daß man den wesentlichen Zielen der Physiologie besser dient, wenn man, so hoffnungslos es scheinen mag, versucht, kausale Erklärungen zu finden, ausfindig zu machen, welche Kräfte den Stoffaustausch bewirken, und so genau wie möglich zu be-

stimmen, was das Capillarendothel zu leisten imstande ist und was nicht.

Unsere Aufgabe ist also, nachzusehen, wie weit wir mit den bekannten physikalischen und chemischen Kräften kommen, wenn wir versuchen, den Austausch jeder einzelnen Substanz durch die Capillarwand zu erklären, wobei wir die Capillarwand als eine inaktive permeable Membran annehmen. Wenn diese Kräfte nicht ausreichen, haben wir zu bestimmen, in welchem Grade und unter welchen Umständen sie nicht ausreichen, und festzustellen, welche Substanz oder Substanzen aktiv durch das Endothel transportiert werden können, in welcher Richtung und womöglich mit welcher Geschwindigkeit.

Statt an dieser Stelle eine abstrakte Definition dafür zu geben, was ich unter den Worten „bekannte physikalische und chemische Kräfte“ und „aktiver Transport“ verstehe, halte ich es für zweckmäßiger, das durch Beispiele zu veranschaulichen, die aus dem Gebiet, mit dem wir es gerade zu tun haben, entnommen sind.

Der Gasaustausch in den Geweben.

Als einen Fall, in dem die physikalischen Kräfte sicherlich ausreichen zur Erklärung des Austausches, kann ich keinen bessern wählen als die Sauerstoffversorgung der Muskeln, das Problem, das ich in meinem ersten Vortrag als allgemeine Einführung in die Physiologie der Capillaren erwähnte.

Sauerstoff ist löslich in Wasser und wäßrigen Flüssigkeiten wie Blut und Gewebsflüssigkeiten im allgemeinen. Im gelösten Zustand ebenso wie im freien gasförmigen Zustand breitet er sich durch den Vorgang, der Diffusion genannt wird, von jedem Punkt, wo seine Konzentration gerade hoch ist, zu allen andern Punkten aus, wo die Sauerstoffkonzentration niedriger ist. Dabei hängt die Diffusionsgeschwindigkeit vom Konzentrationsgefälle ab. Die Konzentration gelösten Sauerstoffs läßt sich messen durch den Sauerstoffdruck in einer Atmosphäre, mit welcher der gelöste Sauerstoff im Gleichgewicht ist, und als Diffusionskonstante für Sauerstoff bezeichne ich die Zahl Kubikzentimeter des Gases, die in einer Minute über eine Strecke von einem μ (0,001 mm) und eine Fläche von 1 qcm diffundiert, wenn die Konzentrationsdifferenz dem Sauerstoffdruck von 1 Atmosphäre entspricht.

Diese einigermaßen willkürlichen Einheiten sind gewählt, weil sie für die physiologische Anwendung passen. Hüfner (1897) hat die Diffusionsgeschwindigkeit von Sauerstoff in Wasser gemessen, und die aus seinen Bestimmungen berechnete Diffusionskonstante beträgt 0,34. Ich habe die Diffusion in einigen tierischen Geweben gemessen und will kurz eine der angewandten Methoden (Krogh 1919, 1) beschreiben, weil sie das Prinzip veranschaulicht und weiterhin auch auf andere lösliche Stoffe anwendbar ist, deren Diffusionsgeschwindigkeiten zu kennen nützlich wäre.

Der Apparat besteht aus zwei Metallkammern A und B (Abb. 42), von denen die eine 1,5 ccm, die andere ungefähr 50 ccm

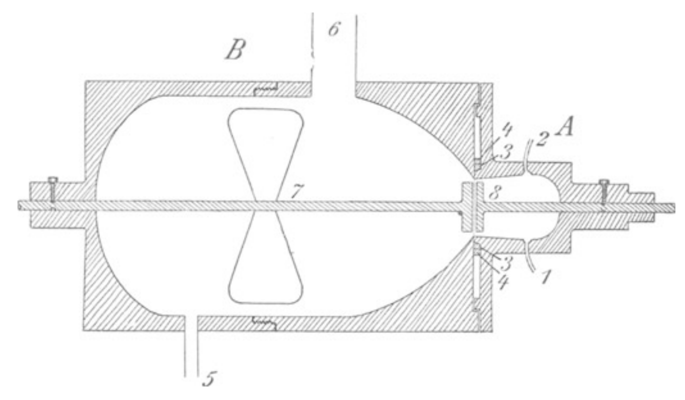


Abb. 42. Apparat zur Messung der Diffusion durch Gewebsmembranen.

groß ist. Ein Stück passenden häutigen Gewebes, beispielsweise ein dünner platter Muskel, ist als Trennungswand zwischen den beiden Kammern angebracht, die mit Blut gefüllt werden. Zwei angebrachte Rührschrauben 7 und 8 dienen zur möglichst vollständigen Erneuerung der Flüssigkeit an beiden Oberflächen der Membran. Das Blut in B ist mit Sauerstoff von 1 Atmosphäre Druck gesättigt, während das in A sauerstofffrei ist. Der durch die Membran diffundierende Sauerstoff geht sofort eine Verbindung mit dem Hämoglobin ein, und nach einer gewissen Diffusionszeit kann seine Menge bestimmt werden. Wird auch noch Fläche und Dicke der benutzten Membran bestimmt, so kann daraus die Diffusionskonstante berechnet werden.

Eine Reihe von Bestimmungen mit dieser und noch einer ganz andern Methode ergaben mir folgende Diffusionskonstanten für Sauerstoff bei 20° C:

in Wasser	0,34	(Hüfner)
Gelatine	0,28	
Muskel	0,14	
Bindegewebe	0,115	
Chitin	0,013	
Kautschuk	0,077.	

Diese Versuche zeigen, daß die tierischen Gewebe für Sauerstoff durchlässig sind, aber sie bieten, wie man sieht, dem Durchtritt der Sauerstoffmoleküle viel größeren Widerstand, als es Wasser oder auch starke Gelatine tun.

Die Diffusionskonstante für tierische Gewebe steigt mit steigender Temperatur um etwa 1% pro Grad zwischen 0° und 40°, wobei die Geschwindigkeit bei 20° als Einheit genommen ist.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß Sauerstoff durch Diffusion aus den Capillaren beispielsweise in die Muskelfasern gelangen kann, aber es ist noch festzustellen, ob diese Diffusion quantitativ für den ganzen Betrag der Sauerstoffabsorption durch die Muskeln ausreicht. Wir werden gleich sehen, daß dies der Fall ist.

Hat man den Wert für die Sauerstoffdiffusion im Muskel und nimmt hinzu die im zweiten Vortrag angeführten Messungen der Verteilung und Größe der Muskelcapillaren, so wird es möglich, den Sauerstoffdruck zu berechnen, der zur Versorgung eines Muskels mit der Sauerstoffmenge, deren er unter verschiedenen Bedingungen bedarf, erforderlich ist.

Wie im zweiten Vortrag gezeigt wurde, finden wir auf dem Querschnitt eines quergestreiften Muskels die offnen Capillaren mit bemerkenswerter Regelmäßigkeit zwischen den Muskelfasern verteilt. Im ruhenden Muskel sind nur wenige offen, und ihre gegenseitigen Abstände sind infolgedessen beträchtlich. Im arbeitenden Muskel liegen sie dicht nebeneinander. In beiden Fällen können wir, ohne einen wesentlichen Fehler zu machen, voraussetzen, daß jede Capillare unabhängig von allen andern einen sie umgebenden Gewebszylinder mit Sauerstoff versorgt. Auf einem Querschnitt stellt sich ein solcher Zylinder als eine Fläche dar, die als kreisförmig gelten kann, und die zu jeder

Capillare gehörende Durchschnittsfläche läßt sich berechnen, wenn man die Capillaren auf einem Querschnitt zählt und die Zahl mit der Gesamtfläche dividiert.

Abb. 43 möge den Querschnitt einer Capillare (r) mit dem von ihr versorgten Gewebszylinder (R) darstellen; dann haben wir Sauerstoffmoleküle, die fortwährend die Capillaren durch die Wand verlassen und in das umgebende Gewebe eintreten, wo sie mit einer von den Stoffwechselvorgängen abhängigen Geschwindigkeit aufgebraucht werden. Das Sauerstoffdruckgefälle zwischen der Innenseite der Capillarwand und einem Punkt im Abstand x vom Mittelpunkt der Capillare muß dem Gasaustausch p proportional und der Diffusionsgeschwindigkeit d umgekehrt proportional sein; kennt man diese Werte, zusammen mit den Radien r und R von Capillare und Gewebszylinder und dem Abstand x, so wird es möglich, eine mathematische Formel aufzustellen, aus der sich das Druckgefälle berechnen läßt. Da ich selbst nicht viel Mathematik kann, hat mein Freund, der dänische Mathematiker Herr Erlang, eine solche Formel für mich ausgearbeitet. Sie lautet:

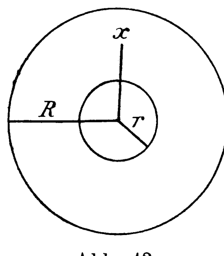


Abb. 43.

$$T_o - T_x = \frac{10^4\, p}{d}\left(\tfrac{1}{2} R^2 \cdot \log_{\mathrm{nat}} \frac{x}{r} - \frac{x^2 - r^2}{4}\right),$$

wobei T_o und T_x die in Atmosphären angegebenen Sauerstoffdrucke in der Capillare und in dem Punkt x bedeuten; d ist die im vorhergehenden definierte Diffusionskonstante, und p ist die Zahl Kubikzentimeter Sauerstoff, die 1 ccm Muskel in der Minute verbraucht; die Entfernungen r, x und R sind in Zentimeter gemessen. Setzt man $x = R$ und ersetzt die natürlichen Logarithmen durch gewöhnliche, so ergibt sich die Formel:

$$T_o - T_R = \frac{10^4\, p}{d}\left(1.15\, R^2 \log \frac{R}{r} - \frac{R^2 - r^2}{4}\right),$$

die uns den maximalen Druckunterschied angibt, der zur Muskelversorgung nötig ist. Findet sich dieser Unterschied kleiner als der Sauerstoffdruck des venösen Blutes, das den Muskel verläßt, so folgt daraus, daß jeder Punkt des Muskelgewebes mit Sauerstoff

durch Diffusion allein versorgt werden kann: Die Diffusion reicht quantitativ aus, den Sauerstoffbedarf des Muskels zu decken.

Die erforderlichen Druckwerte sind für eine kleine Anzahl typischer Beispiele von Meerschweinchenmuskeln ausgerechnet, bei denen die Capillaren und ihre mittleren Abstände gemessen sind. Die in der Tabelle angeführten Werte für den Sauerstoffverbrauch sind mehr oder weniger willkürlich, da unter den gegebenen Umständen sich keine Bestimmungen machen ließen. Sie richten sich nach dem Ergebnis der Bestimmungen von Barcroft und Kato (1915) an Hundemuskeln. Die zwei niedrigsten Werte sind dann zu erwarten, wenn der Muskel, besonders nach Nervendurchschneidung, mehrere Stunden vollkommen geruht hat. Den höchsten Ruhewert (3%) beobachteten Barcroft und Kato an einem Muskel, der auf künstliche Reizung hin kurze Zeit vor Ausführung der Bestimmung tätig gewesen war. Der für den arbeitenden Muskel angenommene Höchstwert ist ein wenig größer als der Höchstwert, der sich in den Messungen von Barcroft und Kato findet (13%).

	Angenommener O-Verbrauch pro Minute in Volum-% des Gewebes	Zahl der Capillaren im qmm Querschnitt	R μ	$2r$ μ	$T_o - T_R$ in % einer Atmosphäre	Gesamtoberfläche der Capilla en in 1 ccm Muskel qcm	Gesamtkapazität der Capillaren in Vol.-% des Gewebes
Ruhe	0,5	31	100[1]	3,0	6,3	3	0,02
	1,0	85	61	3,0	3,4	8	0,06
	3	270	34	3,8	2,5	32	0,3
Massage	5	1400	15	4,6	0,6	200	2,8
Arbeit	10	2500	11	5,0	0,4	390	5,5
Maximale Durchblutung	15	3000	10	8	0,25	750	15

Der Sauerstoffdruck des venösen Blutes, das die Muskeln verläßt, beträgt wahrscheinlich zwischen 4 und 5%. Wenn eine

[1]) Diese Zahl ist berechnet aus einer (naturgemäß etwas ungenauen) Schätzung der Entfernung zwischen offenen Capillaren (2 R) am lebenden Tier. Der entsprechende Wert für die Weite der offenen Capillaren (2 r) ist den Messungen am vital injizierten Präparat mit 85 offenen Capillaren im Quadratmillimeter entnommen.

Spannungsdifferenz von 6,3% zur Versorgung des gesamten Muskels erforderlich ist, kommt es zu Sauerstoffmangel an den Stellen, die am weitesten von offenen Capillaren entfernt sind. Die andern Capillarzahlen, die während der Ruhe gezählt sind, geben, in Verbindung mit den angenommenen Werten für den Sauerstoffverbrauch, überall im Muskel einen kleinen positiven Sauerstoffdruck.

In einer Reihe von Versuchen, die Verzàr (1922) in Barcrofts Laboratorium anstellte, ergab sich, daß der Sauerstoffverbrauch ruhender Muskeln bis zu einem gewissen Grade von der Sauerstoffzufuhr abhängt und abnimmt, wenn sie vermindert ist. Zu ähnlichem Ergebnis gelangte Gaarder (1918) in meinem Laboratorium bei Messung des Gasstoffwechsels von Fischen, die eine äußerst kleine Anzahl offener Capillaren in ihren Muskeln haben. Verzàr und Gaarder schlossen daraus, daß der Sauerstoffdruck in Teilen des Gewebes normalerweise Null sein muß, und es ist klar, daß unsere in der Tabelle angeführten Zahlen durchaus nicht im Widerspruch zu ihren Befunden stehen. Es ist in der Tat wahrscheinlich, daß der Capillarkreislauf in ruhenden Muskeln so reguliert wird, daß der Druck an bestimmten Stellen gegen Null bleibt; doch wechseln diese Stellen fortwährend je nach der abwechselnden Lage der offenen Capillaren.

Nach Massage und während der Arbeit wird der Sauerstoffdruck im Muskelgewebe dem des Blutes so gut wie gleich. Das bliebe selbst dann gültig, wenn noch höhere Werte für den Sauerstoffverbrauch angenommen würden, und es ist klar, daß in diesen Fällen die Zahl der durchbluteten Capillaren viel größer ist, als für Deckung des Sauerstoffbedarfs nötig wäre. Es ist daher ziemlich wahrscheinlich, daß die Zunahme der Zahl offener Capillaren noch anderen Bedürfnissen des Muskels dient.

In Spalte f habe ich die Gesamtoberfläche der offenen Capillaren in 1 ccm Muskel berechnet. Das ist die Fläche, die für Diffusion und Austausch irgendwelcher beliebiger Stoffe zwischen Blut und Gewebe zur Verfügung steht. Wenn viele Capillaren offen sind, so sieht man, wie gewaltig diese Fläche zunimmt.

Wenn nun die Diffusion des Sauerstoffs durch Capillarwand und Gewebszellen mehr als ausreicht, um den Bedarf der Muskeln bei schwerster Arbeit zu decken, so folgt daraus, daß sie wahr-

scheinlich in allen Geweben ausreicht, da das zur Verfügung stehende Capillarnetz in den am meisten tätigen Geweben sogar noch engmaschiger ist als in den Muskeln, und es folgt erst recht, daß die in den Geweben gebildete Kohlensäure immer durch Diffusion in die Capillaren ausgeschieden werden kann, da die Diffusionskonstante für CO_2 im Gewebe ungefähr 30 mal höher ist als für Sauerstoff. Das CO_2-Druckgefälle zwischen irgendeinem Gewebspunkt und dem Blut muß zudem unter allen Umständen einen verschwindend kleinen Betrag haben, und insofern die Wasserstoffionenkonzentration durch den Kohlensäuredruck bestimmt wird, kann zwischen Gewebszellen und Blut kein meßbarer Unterschied bestehen.

Der Austausch von Krystalloiden durch die Capillarwand.

Obgleich es einige wenige andere Stoffe gibt, die, wie nach den Untersuchungen von Gad-Andresen (1921) der Harnstoff, wahrscheinlich imstande sind, durch die meisten Zellen des Körpers frei hindurchzudiffundieren, sind doch die Gase die einzigen, von denen wir mit wohlbegründetem Recht sagen können, daß ihr Transport im Körper nur durch einfache physikalische Diffusion vermittelt wird, und für eine Anzahl Stoffe können wir bestimmte Beispiele anführen, wo die physikalischen Kräfte ersichtlich nicht ausreichen, wo Moleküle ständig und mit beträchtlicher Geschwindigkeit von einer Stelle niedriger Konzentration zu einer andern geschafft werden, wo die Konzentration wesentlich höher bleibt. Als ein Beispiel möchte ich die Frage erwähnen, die Heidenhain im Jahre 1891 aufwarf und die in den folgenden Jahren viel erörtert wurde, nämlich, wie in der Kuh das Calcium aus dem Blut in die Milch gelangt. Die Kuh liefert Milch, täglich 25 l, mit einem Calciumgehalt von 42,5 g oder 1,7 g im Liter. Diese Calciummenge stammt aus dem Blut, in dem der Calciumgehalt 0,18 g im Liter nicht überschreitet. Unmöglich können die Calciumionen von selbst aus dem Blut in die Alveolen der Milchdrüse wandern. Ihr Transport erfordert Abgabe von Energie, erfordert Arbeit, die in lebenden Zellen mittels einer besondern, einstweilen durchaus unbekannten, diesem Zwecke angepaßten „Maschinerie“ geleistet wird, kurz, er erfordert Calciumsekretion.

Worauf ich besonderen Nachdruck legen möchte in Verbindung mit diesem und vielen andern bekannten Beispielen von Drüsensekretion, ist, daß wir uns nicht vorzustellen brauchen, ja, daß kein zwingender Grund zu der Annahme vorliegt, daß die sekretorische Arbeit, wenn auch nur zum Teil, vom Capillarendothel getan würde. Dafür sind die Drüsenzellen da, große kräftige Zellen von zusammengesetztem protoplasmatischen Bau, einem Bau, dem wir wenigstens andeutungsweise ansehen können, daß er etwas mit der sekretorischen Arbeit zu tun hat, zu der die Zellen berufen sind; und was vom Capillarendothel zu verlangen ist, beschränkt sich darauf, daß es für die Stoffe, welche die Drüsenzellen aufnehmen und sezernieren, durchlässig ist. Wenn im angeführten Beispiel der Milchdrüse die Drüsenzellen die Calciumionen so schnell absorbieren, daß ihre Konzentration außerhalb des Endothels dauernd niedriger gehalten wird als im Blut, so braucht ohne Zweifel, bei der gewaltigen zur Verfügung stehenden Endotheloberfläche, das Endothel nur mäßig durchlässig für Calciumionen zu sein, um alles Calcium, dessen die Drüse bedarf, beschaffen zu können.

Bei dieser Erörterung klärt sich noch ein andrer Punkt: Die Drüsen sind nicht recht geeignet zur Untersuchung der Eigenschaften des Capillarendothels, da wir nicht experimentell die Funktionen des Endothels von denen der Drüsenzellen trennen können. Für solche Zwecke sind Gewebe auszuwählen, wo wir eine Flüssigkeit in unmittelbare Berührung mit der Außenseite von Capillaren bringen und den Stoffaustausch zwischen jener Flüssigkeit und dem Blut untersuchen können. Das Unterhautgewebe ist eine der Stellen, wo sich ein solcher Stoffaustausch bequem verfolgen läßt. Man hat sich das in sehr vielen Versuchen zu Nutzen gemacht, und täglich wenden es die Ärzte vieltausendmal zur Einführung der verschiedensten Stoffe in das Blut der Kranken an. Das allgemeine Ergebnis aller der, bewußt oder unbewußt angestellten, Versuche ist, daß alle krystalloiden Stoffe durch das Capillarendothel nach beiden Richtungen frei hindurchtreten.

Gewöhnlich erscheinen die injizierten Substanzen nach einer so kurzen Zeitspanne im Blut, daß eine Absorption auf dem Wege der Lymphgefäße ausgeschlossen werden kann. In einer kleinen Anzahl von Fällen sind besondere Vorkehrungen getroffen, die

sicherstellten, daß die fraglichen Stoffe in der Tat unmittelbar durch die Capillarwand aufgenommen waren. In vielen Versuchen ist ein Durchtritt von Stoffen aus dem Blut in eine künstlich injizierte Flüssigkeit oder ein natürliches Ödem verzeichnet. In den Fällen, wo man besonders darauf achtete, wurde für die betreffenden Stoffe zwischen Blut und Außenflüssigkeit Konzentrationsgleichgewicht hergestellt oder doch annähernd erreicht.

Ähnliche Resultate wie bei subcutanen Flüssigkeiten erhielt man bei Injektionen in die Leibeshöhle oder bei krankhaften Fällen von Ascites, ungeachtet des Umstandes, daß hierbei die diffundierenden Stoffe außer dem Capillarendothel auch noch das Peritonealepithel zu durchqueren haben.

In einer Reihe von Versuchen aus den neunziger Jahren injizierten Heidenhain und seine Schüler und Cohnstein dialysable Stoffe ins Blut und verglichen ihre Konzentrationen im Blut und in der Lymphe des Ductus thoracicus zu verschiedenen Zeiten nach der Injektion. Bei vielen dieser Versuche fand man die Konzentrationen etwas höher in der Lymphe als in der gleichzeitig entnommenen Blutprobe, bei einigen war sogar die Konzentration in einer der Lymphproben höher, als sie bei sämtlichen Blutproben vorkam. Heidenhain und seine Schule nahmen an, daß dies auf aktiver Sekretion aus dem Capillarblut in die Lymphe beruhe, obgleich sie zugaben, daß auch die Diffusion eine Rolle spiele. Wie ich glaube, ist jetzt die allgemeine Ansicht, daß ein solcher Schluß nicht bindend sein kann angesichts der unüberwindlichen Schwierigkeiten, die der Bestimmung einer wirklichen zeitlichen Zugehörigkeit zwischen den einzelnen Blutproben und Lymphproben entgegenstehen, und der weiteren Schwierigkeit, gerade das wirkliche Konzentrationsmaximum in jeder Flüssigkeit zu treffen, wo doch nur verhältnismäßig wenige Proben in Zwischenräumen von 10 oder 20 Minuten entnommen werden.

Von Autoren, die an das sekretorische Vermögen des Capillarendothels glauben, sind mehrere Fälle angeführt, bei denen ihres Erachtens aktiver Transport von Stoffen stattgefunden haben muß (Volhard 1917). Doch würde es nicht zweckdienlich sein, auf diese Fälle ausführlich einzugehen, weil die Bedingungen gewöhnlich wie in dem eben erörterten Beispiel zu undurchsichtig sind, als daß sie einen beweiskräftigen Schluß zu ziehen erlaubten, und

wenn ich alle die Tatsachen, die zu meiner Kenntnis gelangt sind, überblicke, so stehe ich nicht an, zu sagen, daß es keinen zuverlässigen Beweis dafür gibt, daß die Capillaren einen hindernden oder fördernden Einfluß auf die Diffusionswanderung irgendwelcher Krystalloiden durch das Endothel hindurch ausüben könnten.

Die Geschwindigkeit, mit der verschiedene Stoffe durch die Capillarwand diffundieren, scheint in enger Beziehung zu stehen zur Geschwindigkeit ihrer freien Diffusion in Wasser oder Gelatine. Für einige anorganische Salze und für Traubenzucker kommt Clark (1921) zu diesem Schluß auf Grund einer interessanten Versuchsreihe, auf die ich noch im späteren Verlauf ausführlicher zurückkomme.

Einen sehr wichtigen Beitrag zu unserm Gegenstand hat Schulemann (1917) geliefert, der die Geschwindigkeit untersuchte, mit der organische Farbstoffe nach subcutaner Injektion an Mäusen oder Kaninchen im ganzen Organismus verteilt und von gewissen Zellen aufgenommen werden. Er vergleicht diese Geschwindigkeit mit der Geschwindigkeit, mit der dieselben Farbstoffe durch Gelatine diffundieren und findet eine allgemeine, nahe Übereinstimmung. Da die Farbstoffe vor ihrer Verteilung durch das Blut an der Injektionsstelle in die Capillaren hinein durchgetreten sind, und bevor sie die sie aufnehmenden Zellen färben, einen erneuten Durchtritt durch das Endothel hinter sich haben, so zeigen Schulemanns Befunde, daß der Durchtritt durch Diffusion geschieht und daß die relativen Geschwindigkeiten der Dialyse für das Capillarendothel dieselben sind wie für Gelatine.

Die allgemeine Bedeutung der Permeabilität des Capillarendothels für Krystalloide liegt auf der Hand: Hiervon hängt es ab, daß alle die Stoffe, die jeweils für die intracellularen Stoffwechselvorgänge benötigt werden, an der Oberfläche jeder Zelle anlangen. Denn wenn irgendeine Substanz zwecks Speicherung, Umwandlung oder Transport von einer Zelle aufgenommen wird, so sinkt ihre Konzentration in der Gewebsflüssigkeit an der Oberfläche jener Zelle, und das Sinken führt automatisch zu einer Diffusion jener besonderen Substanz zu der Oberfläche hin, wo sie benötigt wird.

Die Undurchlässigkeit der Capillarwand für Kolloide.

Schulemann hat gefunden, daß Farbstoffe, die nicht imstande sind, aus einer wäßrigen Lösung in Gelatine zu diffundieren, bei subcutaner Injektion in ein Tier keine allgemeine Vitalfärbung bewirken, sondern an der Stelle der Injektion liegen bleiben, wo sie von bestimmten Zellen aufgenommen werden können. Diese Farbstoffe sind also ersichtlich außerstande, durch das Capillarendothel zu diffundieren, und das gleiche scheint für Kolloide im allgemeinen zu gelten: In den meisten Organen können sie nicht durch das normale Capillarendothel hindurchdiffundieren. Gewisse Ausnahmen von dieser Regel wird der nächste Vortrag behandeln.

Von unserm physiologischen Gesichtspunkt aus ist am wichtigsten die Undurchlässigkeit der Capillaren für die normalen Blutkolloide, die Eiweiße. Wenn eine Eiweißlösung subcutan injiziert wird, so geht die Resorption äußerst langsam vor sich und ist dabei allem Anschein nach das Capillarendothel überhaupt nicht beteiligt.

Lewis (1921) hat subcutane Seruminjektionen vorgenommen, wobei er das Serum mit Hilfe einer „Komplementbindungs"-reaktion noch in Verdünnungen von 1 : 1 000 000 nachweisen konnte. Im Ductus thoracicus fand er dies spezifische Protein nach 40 Minuten, im Blut dagegen ließ es sich erst nach $3^1/_2$ Stunden auffinden.

Eiweißfreie Flüssigkeiten bleiben bei subcutaner Injektion eiweißfrei, bis sie resorbiert sind, und pathologische Ödemflüssigkeiten können für unbestimmt lange Zeit so gut wie eiweißfrei bleiben, wie beispielsweise ein von Volhard (S. 1478) angeführter Fall von Ascites zeigt.

Der Austausch von Wasser durch die Capillarwand.

Die Undurchlässigkeit der Capillarwand für Kolloide bildet die Grundlage für den Mechanismus zur Resorption isotonischer Krystalloidlösungen in den Kreislauf, den Starling im Jahre 1896 in seiner klassischen Arbeit: „Über die Flüssigkeitsresorption aus den Bindegewebsspalten" beschrieben hat.

Um die Resorption einer mit dem Blut isotonischen Salzlösung aus den Gewebsspalten unmittelbar in die Capillaren nachzuweisen,

wurde jedes der überlebenden Hinterbeine eines Hundes mit dem eignen defibrinierten Blut des Hundes durchspült, wobei für einen regelrechten Kreislauf im Bein gesorgt war. Das eine Bein wurde durch Injektion einer 1 proz. NaCl-Lösung ödematös gemacht, und es stellte sich heraus, daß, während das durch das andere normale Bein zirkulierende Blut so gut wie unverändert blieb, das Blut, das durch das ödematöse Bein hindurchfloß, allmählich verdünnter wurde, indem es die Flüssigkeit aus dem Ödem aufnahm.

Diese Resorption schien rätselhaft, da der anfangs höhere osmotische Druck der Außenflüssigkeit Wasser aus dem Blut in die Gewebsspalten ziehen müßte, während der dauernd höhere hydrostatische Druck des Blutes in den Capillaren eine Filtration von Wasser und Salzen in derselben Richtung in Gang setzen müßte. Starling zeigte, daß die Erklärung der beobachteten Resorption in dem osmotischen Druck der Blutkolloide lag.

Es ist hier nicht nötig, auf die zur Zeit noch umstrittene Frage nach dem Wesen des osmotischen Drucks einzugehen, und ich brauche nur daran zu erinnern, daß die Bezeichnung osmotischer Druck die Anziehung ausdrückt, welche die gelösten Stoffe auf das Lösungsmittel ausüben; seine Anwesenheit wird nachgewiesen, wenn die (wäßrige) Lösung durch eine zwar für Wasser, aber nicht für den gelösten Stoff durchlässige Membran von reinem Wasser getrennt ist; denn in diesem Fall geht das reine Wasser fortwährend durch die Membran in die Lösung, die an Volumen zunimmt und verdünnter wird. Wenn die Lösung unter Druck gesetzt wird, so findet eine Filtration von Wasser in entgegengesetzter Richtung statt, und wenn der Druck so weit gesteigert wird, daß die Filtration dem osmotischen Wasserstrom gerade das Gleichgewicht hält und das Volumen der Lösung weder zu- noch abnimmt, so ist der Filtrationsdruck gleich dem osmotischen Druck der Lösung und kann zu seiner Messung benutzt werden.

Der osmotische Druck einer Lösung hängt ab von der Zahl der Moleküle, Ionen oder andern anwesenden Teilchen, ganz gleichgültig, von welcher Art oder Größe sie sind, und beträgt für ein Gramm-Molekül einer undissoziierten Substanz (z. B. 180 g Traubenzucker), das in einem Liter Wasser gelöst ist, 22,4 Atmosphären.

Der osmotische Druck menschlichen Bluts beläuft sich auf etwa 6,5 Atmosphären. Von diesem Druck kommt der bei weitem

größte Teil den anorganischen Salzen zu, die im Plasma gelöst sind, und von dem, was übrigbleibt, ist das meiste den organischen Krystalloiden zuzuschreiben. So übt beispielsweise der Blutzucker, der etwa 1 g im Liter beträgt, einen osmotischen Druck von 0,125 Atmosphäre oder 1,3 m Wassersäule aus. Dennoch haben, wie Starling zeigte, selbst die Eiweiße, die fast die Gesamtheit der Blutkolloide ausmachen, einen bestimmten, wenn auch kleinen osmotischen Druck, der zur Wirkung kommt und gemessen werden kann, wenn das Blut von einer die Blutsalze enthaltenden, aber proteinfreien Lösung durch eine Membran getrennt wird, die für Eiweiß undurchlässig ist.

Starling konstruierte Osmometer aus kleinen Glasglocken, die nahe dem obern Ende mit zwei senkrechten Röhrchen versehen waren. Über die Mündung der Glocke war eine Peritonealmembran gebunden, die nach dem Aufbinden einige Minuten lang mit 10% Gelatine durchtränkt und dadurch wasserdicht gemacht wurde. Durch Befestigen über einem durchlöcherten Silberplättchen wurde die Membran verhindert, sich vorzuwölben. Von den Röhrchen wurde das eine entweder mit einem langen engen senkrechten Rohr oder mit einem kleinen Quecksilbermanometer verbunden. Diese Osmometer wurden mit Serum gefüllt und tauchten mit ihrem unteren Ende in eine Salzlösung, die im allgemeinen leicht hypertonisch gewählt wurde. Unter diesen Umständen sank die Flüssigkeit im vertikalen Rohr zunächst ein wenig, aber in allen Versuchen fing sie dann innerhalb von 2 oder 3 Stunden an zu steigen und stieg 3 oder 4 Tage lang stetig weiter, wobei die zum Schluß erreichte Höhe von 30—40 mm Hg oder 400 bis 550 mm Wasser schwankte. Ist der Anfangsdruck in den Osmometern beim Ansetzen des Versuchs höher, so findet Filtration von Salzlösung statt, bis derselbe Gleichgewichtspunkt erreicht ist.

In den capillaren Blutgefäßen haben wir ebenso wie im Osmometer eine Membran, die für Krystalloide durchlässig und für Kolloide undurchlässig ist. Eine Resorption isotonischer Salzlösung kann daher stattfinden und muß in der Tat stattfinden, wenn der hydrostatische Druck in den Gefäßen — der capillare Blutdruck — niedriger ist als der osmotische Druck der Eiweiße. Da die für die Osmose zur Verfügung stehende Capillaroberfläche, wie wir gesehen haben, sehr groß ist, so kann durch diesen Mechanismus eine rasche Resorption von Salzlösung zustande kommen,

aber um einen genaueren Einblick in den Wasseraustausch zu gewinnen, müssen wir ausführlichere Kenntnisse über den osmotischen Druck der Blutkolloide sammeln und über den Filtrationsdruck des Blutes in verschiedenen Capillaren.

Seit Starlings Veröffentlichung sind die Osmometer für Kolloide wiederholt verbessert und genauere Bestimmungen des osmotischen Drucks der Blutkolloide gemacht worden, aber ohne daß wesentlich Neues zu der Starlingschen Erklärung hinzugekommen wäre.

Der fraktionierte osmotische Druck des Blutes.

In Verbindung mit einer Untersuchung der physiologischen und pathologischen Schwankungen der Capillardurchlässigkeit haben wir in meinem Laboratorium — Frau Krogh, Herr Rasmussen und ich — einige Messungen über das, was ich den fraktionierten osmotischen Druck des Blutes nennen will, vorgenommen. Wie bekannt, läßt sich keine scharfe Grenze zwischen Krystalloiden und Kolloiden ziehen und bestehen sehr große Unterschiede zwischen der Teilchengröße verschiedener Kolloide. Es kam uns wahrscheinlich vor, daß die für den kolloiden osmotischen Druck des Blutes verantwortlichen Teilchen sehr verschiedene Größe haben könnten, daß gewisse Capillaren für Teilchen bis zu einer gewissen Größe durchlässig wären und daß der wirksame osmotische Druck in solchen Capillaren daher niedriger sein könnte als in andern weniger durchlässigen. Von dieser Untersuchung, die noch im Gange ist, will ich kurz über die vorläufigen Ergebnisse berichten.

Die angewandte Methode gründet sich auf Soerensens Messungen des osmotischen Drucks reiner Eiweißkörper. Zur Beschreibung halten wir uns am besten an die Abb. 44.

1 (Abb. 44) ist eine capillare Glasröhre, die unten mittels eines kurzen Gummischlauchs mit der Collodiumröhre *2* verbunden ist. Diese Collodiumröhre und ein Teil der Capillarröhre ist mit dem zu untersuchenden Blut gefüllt bis zu einem genau bestimmten Niveau nahe dem oberen Ende von *1*. *3* ist ein Stück engen Gummischlauchs, der durch die Klemme *4* geschlossen ist. Die Außenflüssigkeit — gewöhnlich Ringerlösung — wird in eine Glasröhre *5* gebracht, die eben weit genug ist, daß die Collodiumröhre

hineinpaßt. Das Ganze wird in einem kleinen Reagensgläschen *6* befestigt, die etwas Quecksilber *7* enthält, um die Röhre *5* zu heben und sie in einer bestimmten Lage zur Collodiumröhre *2* zu halten. Der Apparat wird vor einem horizontalen Mikroskop angebracht, durch das man den Meniscus in *1* einstellen kann. Das Mikroskop ist mit einem vertikalen Mikrometerokular versehen. Bei Versuchen mit dem Blut von Warmblütern wird die Röhre *6* in ein Wasserbad von 37° C gebracht.

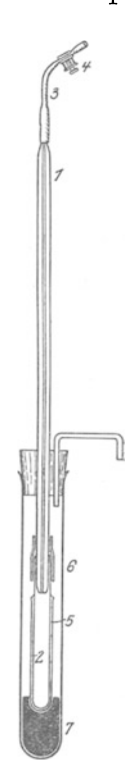


Abb. 44. Mikroosmometer. Natürliche Größe.

Wenn die Klemme *4* geschlossen bleibt, so findet ein Austausch von Wasser und dialysablen Substanzen durch die Collodiummembran hindurch statt. Der Meniscus steigt in *1*, und die Luft darüber wird komprimiert, bis zwischen dem osmotischen Druck und dem Filtrationsdruck Gleichgewicht hergestellt ist. Zur Druckmessung ist der Gummischlauch *3* mit Manometer und Druckluftapparat verbunden und wird der Druck so eingestellt, daß der Meniscus stationär bleibt. Die Ablesung am Manometer gibt dann, mit einer Korrektur für die Höhe der Flüssigkeitssäule in der Capillare *1*, den osmotischen Druck an.

Die Collodiumröhren werden über einer capillaren Glasröhre in folgender Weise angefertigt: Man taucht das Glasröhrchen in eine Lösung von Collodium in Ätheralkohol, läßt es eine bestimmte Zeitlang in Luft trocknen, entfernt den noch anhaftenden Alkohol, indem man die Röhre in Wasser taucht, worauf sich die Collodiumröhre vom Glas abziehen läßt.

Die Abstufungen in der Durchlässigkeit erhält man, indem man Collodiumlösungen mit verschiedenem Prozentgehalt von Äther und Alkohol benutzt und die Zeit des Lufttrocknens vor dem Eintauchen in Wasser variiert. Je mehr Alkohol das Collodium im Augenblick des Eintauchens enthält, um so durchlässiger wird es.

Wir haben 8% Collodium in drei verschiedenen Alkohol-Äthergemischen benützt, *A* mit 80 Teilen Alkohol auf 20 Äther, *B* mit gleichen Teilen und *C* mit 20 Alkohol auf 80 Äther. Die Zeit

des Trocknens hat gewechselt zwischen $^1/_4$ Minute und 20 Minuten bei 20°, und die Röhren werden nach dem Gemisch und der Trocknungszeit bezeichnet; so bedeutet *4 B* z. B. eine Röhre der *B*-Mischung, die 4 Minuten lang vor dem Eintauchen in Wasser getrocknet ist. Nach zahlreichen Proben haben wir die osmometrischen Bestimmungen mit nur 4 Arten von Röhren $^1/_4$ A, 4 B, 6 C und 10 C vorgenommen.

$^1/_4$ A ist bei richtiger Anfertigung gerade undurchlässig für Akaziengummi. So zeigt eine Gummilösung in solcher Röhre denselben osmotischen Druck wie in einer 4 B-Röhre. Es kommt aber doch ziemlich oft vor, daß eine $^1/_4$ A-Röhre sich als gummidurchlässig herausstellt, in welchem Falle der osmotische Druck bei der Prüfung langsam auf 0 sinkt. Die Schwierigkeit, diese sehr durchlässigen Röhren ganz gleichmäßig zu machen, ist wahrscheinlich an den etwas unregelmäßigen Befunden schuld, die sie mit Blut ergeben haben.

4 B ist praktisch undurchlässig für Blutproteine. Nach einer 24 Stunden oder länger dauernden osmotischen Prüfung mit Blut gibt die Außenflüssigkeit eine eben sichtbare Reaktion mit Spieglers Reagens.

Für 6 C und 10 C ist es uns nicht gelungen, Stoffe zu finden zur Kennzeichnung ihrer absoluten Durchlässigkeit, wie ich es nennen möchte, doch haben wir gefunden, daß Glucose nur sehr langsam durch 10 C diffundiert; der osmotische Druck einer 0,1 proz. Traubenzuckerlösung braucht mehrere Stunden, um bis 0 zu fallen. Wir nehmen also an, daß die Röhre 10 C entschieden weniger permeabel ist als irgendwelche normale Capillaren.

Ferner sind die Röhren geprüft durch Messung ihrer Filtrationsgeschwindigkeit für Wasser. Dabei ergaben sich für Röhren aus verschiedenen Serien folgende Werte bei Zimmertemperatur:

Filtrationsvermögen.

Zahl der Kubikzentimeter, die in 1 Minute durch 100 qcm bei 1 Atmosphäre Druck filtrieren:

$^1/_4$ A	4 B	6 C	10 C
6,5	0,94	0,21	0,06
6,3	0,85	0,19	0,03
1,2	0,84	0,21	0,04
1,7	0,86	0,15	
2,3	1,04		
3,6	0,72		

Die Befunde zeigen wieder, daß gleichmäßige Röhren des $^1/_4$ A Typus nicht erzielt worden sind, während die andern für unsere Zwecke gut genug sind.

Die Dimensionen unserer Osmometer sind viel kleiner als bei allen bisher benutzten. Die Kollodiumröhren sind etwa 30 mm lang und 4 mm weit, so daß sie, im Apparat angebracht, nur 0,32 ccm fassen. Die Außenflüssigkeit ist auf rund 0,1 ccm beschränkt. Das geschah nicht, um Material zu sparen, sondern um in möglichst kurzer Zeit konstante Ablesungen zu bekommen. Der wesentliche Punkt ist, denjenigen Molekülen, die noch eben durch eine bestimmte Membran hindurchgehen, genügend Zeit zu lassen, um auf beiden Seiten der Membran ins Gleichgewicht zu kommen. Dies erreicht man am besten, wenn man die Membranfläche im Verhältnis zum Röhrenvolumen so groß wie möglich macht, und ferner, wenn man das Volumen der Außenflüssigkeit möglichst weitgehend vermindert. In unserem Modell kommen auf das Quadratzentimeter der Membran 0,1 ccm Innen- und 0,03 ccm Außenflüssigkeit. Selbst unter diesen günstigen Bedingungen kann es noch mehrere Stunden bis zum Erreichen des Gleichgewichts dauern, besonders mit der dichten Membran 10 C und mit der für Eiweiße durchlässigen Membran $^1/_4$ A. Bei jener ist das Gleichgewicht gewöhnlich in 12—16 Stunden hergestellt, wonach der Druck 24 Stunden konstant bleibt; bei dieser hat es ebenfalls gewöhnlich ungefähr 12 Stunden gedauert, aber in einigen Fällen kam es überhaupt nicht zum Gleichgewicht, sondern die Proteine fuhren fort, mit sehr langsamer Geschwindigkeit hindurchzudiffundieren.

Die Hauptschwierigkeit bei diesen Versuchen ist die Sorge für absolute Sterilität von Osmometer und Flüssigkeiten. Sobald Bakterien anwesend sind, vermehren sie sich rasch, besonders in der Außenflüssigkeit, mit dem Erfolg, daß die Manometerablesungen nicht konstant werden können, sondern gewöhnlich die Neigung zeigen, mit zunehmender Geschwindigkeit zu sinken.

Die hauptsächlichen bisher gemachten Messungen sind in der folgenden Tabelle (s. S. 178) zusammengestellt.

Für den Frosch finden wir einen osmotischen Kolloiddruck, der im ganzen sehr niedrig ist. In den Röhren 4 B und 6 C ist er praktisch gleich, und wir können daraus schließen, daß keine Kolloidteilchen von solcher Größe vorhanden sind, daß sie durch

die Poren von 4 B hindurchkönnen, aber von 6 C zurückgehalten werden. Doch gibt es eine gewisse Anzahl kleinerer Teilchen, die imstande sind, im Kollodiumröhrchen 10 C einen osmotischen Druck von 70 mm Wasser auszuüben.

Art und Vorbehandlung des Blutes	Temp.	Osmotischer Druck in mm Wasser				Eiweiß-gehalt in %	Osm. Druck für 1% Eiweiß in mm Wasser
		10 C	6 C	4 B	$^1/_4$ A		
Froschblut Hirudin	17°	125	50	55	13	2,1	26
Froschblut „	12°	125	60	60	45	1,5	40
Durchschnitt		*125*	*55*	*57*	*29*		*33*
Kaninchenblut Hirudin	37°	340	325	325	285	5,6	58
Kaninchenblut „	37°	325	265	225	210	4,8	47
Durchschnitt		*333*	*295*	*275*	*247*		*53*
Menschenblut Oxalat	37°		490	515	< 50	7,2	72
Menschenblut Hirudin	37°		480	450		8,5	53
Menschenblut Oxalat	37°	710	460	405	< 90	7,0	58
Durchschnitt		(710)	*477*	*457*	*70*		*61*

Der in 4 B und 6 C gefundene Druck von 55 mm ist in der Hauptsache den Proteinen zuzuschreiben, und wir finden, daß eine Fraktion davon von der durchlässigeren Membran $^1/_4$ A zurückgehalten wird und noch imstande ist, einen osmotischen Druck auszuüben. Die Größe dieser Eiweißmoleküle oder Molekülaggregate muß die der übrigen übertreffen.

Beim Kaninchen ist der osmotische Druck des Blutes viel höher. Zwischen 4 B und 6 C besteht ein kleiner Unterschied im osmotischen Druck, der wohl einem tatsächlichen Unterschied entspricht und die Anwesenheit von Teilchen anzeigt, die ein wenig kleiner sind als Eiweißmoleküle. Es ist recht bemerkenswert, daß fast die gesamte Proteinmenge aus Teilchen von solcher Größe besteht, daß sie sogar durch die sehr durchlässige Membran $^1/_4$ A zurückgehalten werden.

Im menschlichen Blut scheint die Sache anders zu liegen. Von den vorhandenen Proteinen sind so gut wie alle durch die durchlässigste bisher benutzte Membran hinausdiffundiert. Das bedeutet natürlich nicht, daß die Bluteiweiße sich nicht in Fraktionen von verschiedener osmotischer Wirksamkeit zerlegen lassen, sondern nur, daß die von uns zu diesem Zweck benutzten Membranen zu durchlässig gewesen sind.

Auf Grund der Annahme, daß wir den in den Röhren 4 B beobachteten osmotischen Druck als ausschließlich auf den Eiweißkörpern beruhend ansehen dürfen, eine Annahme, die wenigstens annähernd richtig sein muß, können wir den durchschnittlichen osmotischen Druck berechnen, den 1 proz. Protein im Blut ausübt. Er ist, wie wir finden, beträchtlich niedriger beim Frosche als bei den Säugetieren und ist bei allen Tierarten bemerkenswert inkonstant, so daß eine Berechnung des kolloiden osmotischen Drucks aus einer Messung des Eiweißgehalts im Blut niemals quantitativ zuverlässige Resultate geben kann.

Die hier mitgeteilten osmotischen Messungen wollen nur als vorläufige gelten. Sie werden fortgesetzt und auf das Blut von weiteren Tierarten ausgedehnt, auf Gewebsflüssigkeiten und auf den Einfluß, den vielleicht bestimmte Drogen auf den Aggregationszustand der osmotisch aktiven Teilchen ausüben. Wir dürfen, glaube ich, mit gutem Grund erwarten, daß die Messungen, weiter ausgedehnt und mit genauen Bestimmungen der Capillardurchlässigkeit kombiniert, Ergebnisse von beträchtlicher Bedeutung liefern werden.

Die bemerkenswerten Unterschiede im osmotischen Druck der Kolloide, die zwischen Frosch, Kaninchen und Menschen beobachtet wurden, finden, wie ich meine, ihre Erklärung, wenn wir uns der Betrachtung des andern Faktors zuwenden, von dem der Wasseraustausch zwischen Blut und Gewebsspalten in erster Linie abhängt; das ist der Blutdruck in den Capillaren.

Zehnter Vortrag.

Der Stoffaustausch durch die Capillarwand.

(Fortsetzung.)

Der Blutdruck in den Capillaren.

Der hydrostatische Druck des Blutes in den Capillaren bestimmt durch sein Verhältnis zum osmotischen Druck jener Kolloide, für welche die Capillarwand undurchlässig ist, die Richtung und Geschwindigkeit des Austausches von Wasser (isotonischer Salzlösung) zwischen Gewebsspalten und Blut. Wenn der Blutdruck in den Capillaren größer als der osmotische Druck ist, so tritt ein Überschuß von Wasser, außer dem osmotisch angezogenen, durch Filtration durch die Capillarwand, und es entsteht Ödem. Ist dagegen der Capillardruck kleiner als der osmotische Druck, so wird ein etwa in den Gewebsspalten vorhandener Flüssigkeitsüberschuß resorbiert, wie es in den meisten normalen Geweben geschieht und beobachtet werden kann. Die Geschwindigkeit, mit der eine solche Resorption stattfindet, hängt ab von der Differenz zwischen osmotischem Druck und capillarem Blutdruck.

Die Bestimmungen des Capillardrucks, die sich in der Literatur finden, sind nicht sehr zahlreich und sind recht widersprechend; z. B. schwanken sie im Fall der Capillaren der menschlichen Haut zwischen 750 mm Wasserdruck (v. Recklinghausen 1906) und 70—110 mm Wasser (im Durchschnitt 100 mm) (Basler 1914). Es ist, glaube ich, nicht nötig, alle diese Befunde zu erörtern, da die zur Messung angewandten Methoden schwerwiegenden Einwänden ausgesetzt sind und ich in der glücklichen Lage bin, einige methodisch unangreifbare Messungen zur Verfügung zu haben aus einer Untersuchung, die Frl. E. Carrier und Herr P. B. Rehberg in meinem Laboratorium anstellten (1922).

Während der zahlreichen mikroskopischen Beobachtungen, die wir machten, bekamen wir einen sehr deutlichen, wenn auch naturgemäß nur qualitativen Eindruck über die Verteilung von Geschwindigkeit und Druck in den kleinsten Blutgefäßen. Die kleinen Arterien und besonders die Arteriolen sind normalerweise außerordentlich eng im Vergleich zu dem von ihnen versorgten Capillarnetz. Zuweilen übertrifft der innere Durchmesser der Arteriolen den einer einzelnen Capillare ein wenig, häufiger ist er ungefähr gleich dem einer normalen offenen Capillare. Ebenso ließ sich immer wieder die entsprechende Beobachtung machen, daß die arterielle Strömung äußerst rasch ist im Vergleich zum capillaren Blutstrom. Andrerseits ist der Unterschied zwischen Capillaren und Venchen überhaupt nicht ausgesprochen, obgleich die Strömung in den Venen sicher rascher wird, als sie in den Capillaren ist. Das Bild des ganzen Systems unterscheidet sich in recht bezeichnender Weise von dem, das ein Injektionspräparat darbietet. Es erinnert häufig an einen, zunächst in einer Anzahl getrennter Kanäle laufenden, verhältnismäßig breiten Strom, der durch ein Röhrensystem, die Arteriolen, versorgt wird, und man kann unmöglich daran zweifeln, daß der Hauptwiderstand, der zu überwinden ist, in den Arteriolen liegt, wo daher auch der hauptsächliche Druckabfall stattfinden muß, während verhältnismäßig unbedeutende Druckunterschiede für die Strömung durch Capillaren und Venen genügen müssen. Die Messungen von Frl. Carrier und Rehberg hatten in erster Linie das Ziel, eine quantitative Grundlage für diese Überzeugung zu geben.

Der Druck in den Capillaren der menschlichen Haut wurde auf folgende Weise gemessen:

Ein Stück Glasrohr von ungefähr 4 mm Weite und 10 cm Länge wird an einem Ende zu einer feinen, 0,01—0,02 mm weiten Spitze ausgezogen. Dann wird etwas physiologische Kochsalzlösung von oben in die Glasröhre gebracht und ausgeblasen, um sicherzustellen, daß das Lumen offen ist. Durch ein langes Stück Gummischlauch steht die Glasröhre in Verbindung mit dem obern Ende des einen Arms eines mit Nivelliergefäß versehenen Wassermanometers. Wird das Nivelliergefäß gehoben und steigt infolgedessen das Wasser im andern Arm des Manometers, so wird in dem mit dem ersten Arm des Manometers verbundenen Glasrohr in der capillaren Spitze ein Druck gleich der Höhe dieser

Wassersäule zustande gebracht; dieser Druck wird, solange die Öffnung von Luft umgeben ist, durch die Oberflächenspannung der Kochsalzlösung in Schach gehalten. Wenn jetzt ein zur mikroskopischen Untersuchung gut geeigneter Bezirk wie der Nagelwall am Finger oder der Handrücken mit Öl betupft und mit starkem Licht beleuchtet wird, so ist es möglich, unter dem Binokularmikroskop die Spitze einer Capillarschlinge mit der Glascapillare zu durchbohren und die Spitze der Glasnadel ein paar Sekunden lang im Lumen der Blutcapillare zu halten. Ist dabei der Druck im Capillargefäß größer als der im Glasrohr, so läuft Blut in die Salzlösung. Ist aber das Gegenteil der Fall, so läuft kein Blut hinein. Falls das Blut einläuft, stellt man den Druck einige Zentimeter höher ein und wiederholt die Probe an einer andern Capillarschlinge. Läuft dann kein Blut mehr in die Glasnadel, so versucht man es noch an zwei oder drei Schlingen, um den Befund zu sichern, und setzt den Druck danach auf einen zwischen den beiden Werten liegenden Punkt herab. Indem man die Grenzen zwischen dem zu kleinen und dem zu großen Druck einengt, kann man mit einer Genauigkeit bis zu $^1/_2$ cm den Druck in den Capillaren finden. Gelegentlich ist der Druck in der Blutcapillare dem Druck in der Glasnadel gerade gleich. Wenn das der Fall ist, pulsiert das Blut in der Spitze der Glasnadel mit jedem Herzschlag.

Diese Methode ist auf verschiedene Weise kontrolliert und als absolut zuverlässig befunden. Leider ist ihre Anwendung auf ziemlich weite Capillaren beschränkt, die in einem nicht zu weichen Gewebe fest eingebettet liegen. In andern Fällen ist es zu schwierig, die Capillare mit der Glasnadel zu durchbohren, und in jedem Fall ist dazu beträchtliche Geschicklichkeit in der Handhabung erforderlich.

Für den Capillardruck kommt es wesentlich darauf an, wie groß der senkrechte Abstand des zur Messung gewählten Oberflächenpunkts von der Brusthöhle ist. Eine Reihe von Messungen des Capillardrucks an der Hand einer der Versuchspersonen (A. R.) möge das veranschaulichen. In der Tabelle ist die Stellung der Hand, bezogen auf die Mitte des Schlüsselbeins, angegeben. Stellungen über dem Schlüsselbein sind mit —, unter dem Schlüsselbein mit + bezeichnet. Der Druck ist sowohl in Zentimeter Wasser als auch, dividiert durch 1,05, in Zentimeter Blut angegeben.

Stellung	—20	+1	+7	+8	+12	+19	+33,5	+36
Capillardruck								
in Blutsäule . .	4,3	4,3	4,3	5,7	9,5	16,2	27,5	30,5
in Wassersäule	4,5	4,5	4,5	6	10	17	29	32

Wie man sieht, ist der Druck konstant und sehr niedrig, wenn die Hand 7 cm unter dem Schlüsselbein oder höher steht. Unter diesem Punkt nimmt er gleichmäßig mit zunehmendem senkrechten Abstand zu. Die Befunde sind auf der Kurve Abb. 45 graphisch dargestellt.

Bei einer andern Versuchsperson (P. R.) lag der Indifferenzpunkt ungefähr 10 cm unter dem Schlüsselbein, und der in dieser oder einer höheren Stellung gemessene Druck betrug 7,5 cm Wasser. Bei einigen andern Versuchspersonen fand sich das Minimum der Capillardrucke in der Hand zwischen den Grenzwerten von 4,5 und 7,5 cm Wasser.

Um zu verstehen, warum der Capillardruck oberhalb einer gewissen Handstellung konstant wird, muß man an den schwach negativen Druck im Thorax denken und an den eigenartigen Bau der leicht kollabierenden Venen, welche die Capillaren mit der Brusthöhle verbinden. Denn bei dem Druck wirken zwei Komponenten: der hydrostatische Druck, der auf der Niveaudifferenz zwischen dem Capillarsystem und der Brusthöhle beruht, und der Druck des Reibungswiderstandes, der vom Gesamtquerschnitt der Venen und der Strömungsgeschwindigkeit abhängt. Wenn die Hände über eine bestimmte Höhe gehoben werden, so fangen die Venen an zu kollabieren, mit dem Erfolg, daß der Reibungswiderstand anwächst. Da die Wände der Venen ganz weich sind und dem geringsten von außen einwirkenden Überdruck nachgeben, so wird der negative hydrostatische Druck, der in einer starren Röhre entstehen würde, sobald sie über das Niveau ihres Eintritts in die Brust gehoben wird, automatisch kompensiert durch die Zunahme des Reibungswiderstandes im Venensystem, das mehr und mehr kollabiert, je höher die Hand gehoben wird. Es ist also eine einfache physikalische Folge der Strömungsbedingungen in kollabierenden Röhren, daß der Capillardruck konstant werden muß für alle Stellungen oberhalb eines Niveaus, bei dem die Venen anfangen zu kollabieren.

Der Venenblutdruck unter dem Einfluß der Stellung.

Auf der Kurve Abb. 45 fällt auf, daß der beobachtete Capillardruck bei der tiefsten Stellung, in welche die Hand gebracht werden konnte, etwas hinter dem zu erwartenden hydrostatischen Druck zurückbleibt. Hierauf war man schon früher bei Versuchen über den Venendruck aufmerksam geworden; besonders deutlich ist es am menschlichen Fuß (Recklinghausen, Hooker 1911). Zur Klärung der Frage haben Frl. Carrier und Rehberg einige Venendruckmessungen angestellt.

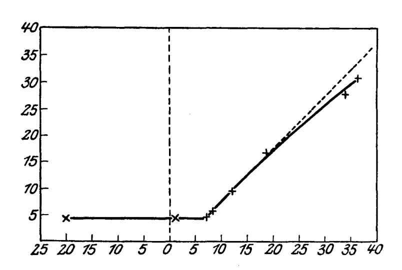


Abb. 45. Blutdruck in den Capillaren der Hand, die über und unter Schlüsselbeinhöhe gehalten wird. Gestrichelt: Berechneter hydrostatischer Druck. (Nach Rehberg und Carrier.)

Sie bestimmten den Venendruck in ähnlicher Weise wie v. Recklinghausen und Hooker durch Messung des Außendrucks, der erforderlich ist, um eine Vene zum Kollabieren zu bringen. Bei gut gefüllten Venen arbeitet die Methode mit einer Genauigkeit von ± 1 cm und ohne systematische Fehler. Bei Venen, die schon halb kollabiert sind, ist die Methode schwer anzuwenden und nicht sehr genau.

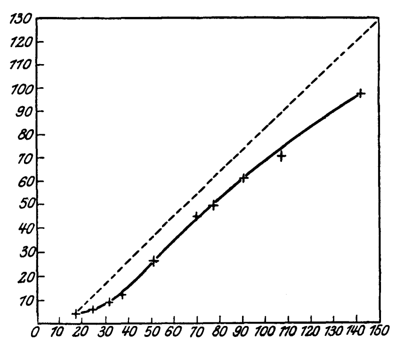


Abb. 46. Venendruck im menschlichen Fuß bei verschiedener Haltung. Der berechnete hydrostatische Druck gestrichelt. Die Linie wäre nach rechts zu schieben, wahrscheinlich von einem Ausgangspunkt der Abscisse bei 25. (Nach Rehberg und Carrier.)

Verglichen mit dem Capillardruck ist der Druck in oberflächlichen Venen von Hand oder Fuß gewöhnlich 2—3 cm Wasserdruck niedriger.

Bei einem einfach aufrecht stehenden Menschen finden sie wie Recklinghausen und Hooker, daß der Venendruck im Fuß beträchtlich hinter dem hydrostatischen Druck zurückbleibt, wobei

die Entfernung vom unteren Brustbeinrand, etwa 25 cm unter dem Schlüsselbein, gerechnet ist, und daß er außerdem erheblich schwankt. Wenn die Person auf einem Bein auf einem niedrigem Stuhl steht und das zu untersuchende Bein frei herunterhängt, so vermindert sich die Differenz und werden nach 5 Minuten langem Stehen konstante Befunde erhalten. Die Kurve Abb. 46 gibt eine Anzahl Bestimmungen an der Versuchsperson P. R., die in einem Stuhl saß oder lag, wobei der Fuß in verschiedenen Stellungen ruhte. In den tieferen Stellungen ist der gefundene Druck deutlich niedriger als der hydrostatische, in den höheren nur wenig niedriger.

Die Venenpumpe.

Diese bemerkenswerte Erscheinung beruht auf leichten Muskelbewegungen im Bein, welche die Versuchsperson zwar fühlt, aber nicht vollständig zu unterdrücken imstande ist, wie Hooker (1911) zeigte, der außerdem fand, daß bei Lähmung der Beine oder in der Narkose der Druck bis zu dem theoretisch zu erwartenden Wert anstieg — etwas über dem dem senkrechten Abstand von der Brust entsprechenden hydrostatischen Druck.

Die Einzelheiten des Mechanismus dieser „Venenpumpe“ verdienen zweifellos weitere Untersuchung vom anatomischen wie vom physiologischen Gesichtspunkt aus, aber ganz allgemein gesprochen beruht die Pumpwirkung auf einem Zusammendrücken der Venen durch Muskelbewegungen. Dank den Klappen führt jede Kompression eines Venenabschnitts zu einer wenigstens teilweise eintretenden Entleerung des Abschnitts in der Richtung zum Herzen hin; dadurch wird der Druck herabgesetzt und der Abschnitt füllt sich wieder von unten her.

Der Wirkungsgrad der Venenpumpe ist nicht gering. Wie wir gesehen haben, können sogar die leichten unwillkürlichen Bewegungen, die ein in aufrechter Haltung stehender Mensch macht, ausreichen, um den Druck einige 40 cm herabzusetzen. Beim Gehen wird der Druck in den Venen des Fußes gewöhnlich auf nahezu Null vermindert, wie man an den Fußvenen eines gehenden Menschen sehen oder fühlen kann. Im menschlichen Arm ist die Wirksamkeit viel schwächer, aber sogar an einer senkrecht herunterhängenden Hand kann der hohe Druck, den man durch Betasten der Venen fühlen kann, beträchtlich herab-

gesetzt werden, wenn die Hand einigemal rasch geöffnet und geschlossen wird.

Sicherlich gibt es bei den Beinen aller Tiere von hohem Wuchs eine wirksame Venenpumpe. Am Pferdehuf ist eine besondere Einrichtung mit Klappen versehener Venen beschrieben (Lungwitz 1910), die bei den Tretbewegungen abwechselnd komprimiert und erweitert werden und eine Pumpe darstellen, welche den Druck in den Capillaren dieser „Zehe“ herabsetzt.

Die Neigung der unteren Körperteile großer Tiere zu Filtrationsödem.

Wenn die Venenpumpe nicht in Wirkung tritt, so wird der Capillardruck im Fuß entschieden höher als der wirksame osmotische Druck des Blutes, selbst dann, wenn man die Capillaren als so undurchlässig annimmt, als nur irgend mit einer angemessenen Zufuhr von Krystalloiden wie Zucker und gewissen Aminosäuren vereinbar ist, und das Auftreten eines Filtrationsödems wird unvermeidbar. Bei dem schon berichteten Versuch an Herrn P. R. blieb die Person 15 Minuten lang stehen, und währenddessen nahm der Umfang des herunterhängenden Fußes durch Schwellung von 27 auf 29 cm zu. Daß die Hände etwas anschwellen, soll bei Soldaten häufiger vorkommen, die mit herunterhängenden Armen längere Zeit zu marschieren oder zu stehen haben. Später sollen noch mehr Beispiele für dieses Filtrationsödem angeführt werden, das durch das Überwiegen des Capillardrucks über den wirksamen osmotischen Druck verursacht wird.

Es ist klar, daß trotz Tätigkeit der Venenpumpe, die immer von Kontraktionen „willkürlicher“ Muskeln abhängt, die Capillaren in den unteren Körperteilen eines großen Tieres, dem Euter einer Kuh z. B., oft ziemlich hohen hydrostatischen Drucken ausgesetzt sein müssen, und wir verstehen hiernach, ein wie wichtiges Schutzmittel gegen Filtrationsödem es bedeutet, wenn das Blut in den Capillaren einen hohen kolloid-osmotischen Druck hat, und dieser Schutz wird um so dringlicher, je höher über dem Fußboden das Herzniveau ist. Der Umstand, daß bei den meisten großen Tieren das Herz die tiefstmögliche Lage im Brustraum einnimmt, ist vielleicht auch in diesem Zusammenhang

von Bedeutung. Seine Lage ist in der Tat allgemein so tief, daß Elefant und Giraffe, soviel ich weiß, die einzigen Tiere sind, die ihr Herz in einer höheren Ebene haben als der Mensch.

Bei der Giraffe mit einer Gesamthöhe von 5 m liegt das Herz in einer Höhe von ungefähr 2,5 m, und es wäre außerordentlich wissenswert, wie gerade die Giraffe die Entstehung von Filtrationsödem in ihren langen Beinen vermeidet. Leider war uns keine Möglichkeit gegeben, Giraffenblut zur Bestimmung des fraktionierten osmotischen Drucks zu erhalten.

Im ersten Vortrag erwähnte ich den Umstand, daß die Leistungsfähigkeit einer anatomischen Struktur ebensosehr von ihrer Größe als von ihrer Gestalt abhängen kann. Ich möchte gern Ihre Aufmerksamkeit auf das Beispiel für die Regel lenken, das, soviel ich sehe, dieser Fall uns bietet. Man könnte sich denken, daß ein Kreislaufsystem wie das eines Säugetiers in jedem gewünschten Maßstab wiederholt werden könnte, aber doch ist es zum mindesten nicht unwahrscheinlich, daß die Giraffe nicht sehr weit von der Grenze entfernt ist, wo bei einem an Land lebenden Tier die unvermeidbare Zunahme des hydrostatischen Capillardrucks noch durch Zunahme des kolloid-osmotischen Blutdrucks kompensiert werden kann, die ja ihrerseits durch die davon abhängige Zunahme der Viscosität und vielleicht noch durch andere Faktoren begrenzt sein muß.

In Wassertieren wie den Walfischen ist der hydrostatische Druck an jeder Stelle außen und innen von der Capillarwand derselbe, so daß diese Tiere vermutlich nur eines kleinen kolloid-osmotischen Drucks in ihrem Blut bedürfen.

Derartige Spekulationen, so locker gegründet sie sind, sind doch manchmal ganz nützlich. Früher oder später bietet sich Gelegenheit, sie auf die Probe zu stellen. Es ist natürlich sehr erfreulich, sie bestätigt zu finden, aber im allgemeinen nützen sie noch mehr, wenn sie sich als falsch herausstellen, denn in diesem Fall dienen sie dazu, die Stelle zu entdecken, wo der Gedankengang vom richtigen Wege abkam, und ihn zurück auf eine Bahn zu leiten, die vielleicht vorwärtsführt. Die Probleme der Physiologie sind so kompliziert, daß man, um es drastisch auszudrücken, nicht erwarten darf, in seinem Gedankengang, ausgehend von den Tatsachen, über fünf Minuten lang auf richtigem Geleise zu bleiben.

Die normalen Beziehungen zwischen Capillardruck und kolloid-osmotischem Druck.

Was uns noch sehr empfindlich fehlt, sind Bestimmungen des Capillardrucks in andern Organen als der Haut und besonders eine Reihe von Bestimmungen in Fällen, wo die Arterien erweitert sind, mit und ohne gleichzeitige Capillarerweiterung. Besonders im letzteren Fall muß der Capillardruck wesentlich über den Venendruck hinaus zunehmen, aber es scheint mir ziemlich zweifelhaft, ob er hoch genug werden kann, um Filtrationsödem zu erzeugen, außer in Fällen, wo der Venendruck ebenfalls erheblich gesteigert ist.

Normalerweise scheint jedenfalls in fast allen Geweben der wirksame osmotische Druck über den capillaren Blutdruck deutlich zu überwiegen. Dies geht aus den beiden Tatsachen hervor, daß Tiere und auch Menschen in sonst gesundem Zustand eine beträchtliche Blutverdünnung vertragen können, wie sie z. B. durch Blutverlust und folgende Flüssigkeitsinjektion hervorgebracht wird, ohne daß Ödem entsteht, und zweitens, daß Salzlösungen, die irgendwo ins Unterhautgewebe, in Muskeln oder in die Peritoneal- oder Pleurahöhle injiziert werden, unmittelbar ins Blut resorbiert werden.

Die Blutverdünnung nach Hämorrhagie.

Nach Hämorrhagie nimmt das Blut an Menge wieder zu und wird verdünnt, ohne daß von außen irgendwelche Flüssigkeit in den Organismus eingeführt wird. Scott (1916) hat gezeigt, daß die so aus dem Gewebe aufgenommene Flüssigkeit wahrscheinlich eine Salzlösung mit sehr wenig oder vielleicht gar keinem Eiweiß ist, so wie sich aus dem Verhältnis von osmotischem Druck zu Capillardruck und aus der normalen Permeabilität der Capillarwand erwarten ließ. Dabei bleibt aber noch eine Frage, die vom Gesichtspunkt der regulatorischen Fähigkeiten des Organismus äußerst wichtig ist. Durch den Blutverlust ist die Fähigkeit des Blutes, eine solche Flüssigkeit zu resorbieren, nicht merklich verändert, obgleich eine kleine Senkung des Capillardrucks vorliegen kann; auch gibt es sicherlich normalerweise kein Flüssigkeitsdepot in den Gewebsspalten, das aufgenommen werden

könnte. Als einzige Möglichkeit erscheint, daß der Blutverlust durch irgendeinen Mechanismus eine Mobilisierung von Wasser und Salzen aus Gewebszellen in die Gewebsspalten mit sich bringt. Das Wesen eines solchen Mechanismus ist völlig unbekannt, und ich möchte hierüber nicht einmal eine Vermutung wagen.

Der Austausch von Wasser gegen dialysable Substanzen.

Wir haben hier kurz die Wirkung auf den Wasseraustausch zu betrachten, die durch eine Änderung in der Konzentration dialysabler Substanzen entweder im Blut oder in den Gewebsflüssigkeiten verursacht wird.

Gerade weil die betreffenden Stoffe dialysabel sind, kann solche Änderung immer nur vorübergehend sein, aber solange sie dauert, ist sie imstande, einen recht beträchtlichen Einfluß auf den Wasseraustausch auszuüben, da die Diffusionsgeschwindigkeit der meisten Stoffe im Vergleich zu der des Wassers gering ist. Als auffallendes Beispiel für diesen Einfluß möchte ich das Lungenödem erwähnen, das Laqueur (1919) experimentell durch Injektion von 1 ccm konzentrierter (50 proz.) Traubenzuckerlösung in die Luftröhre von Kaninchen erzeugte. Der Zucker zieht osmotisch Wasser aus dem Blut des Lungenkreislaufs an; diffundierende Salze, im besonderen NaCl, treten ebenfalls aus, während zur gleichen Zeit der Zucker langsam hineinwandert. In weniger als einer Stunde hat die Flüssigkeitsmenge in den Lungen auf 15 ccm oder mehr zugenommen und ist mit dem Blut isotonisch geworden, worauf die Menge durch Resorption ins Blut wieder abzunehmen anfängt.

In zahlreichen Versuchen von Brasol (1884), Leathes (1895), Erlanger (1920) und andern sind Traubenzuckerlösungen ins Blut von Tieren injiziert mit dem unfehlbaren Erfolg, daß den Geweben vom Blut Wasser entzogen wird, und zwar so schnell, daß schon in $^1/_2$—2 Minuten der normale osmotische Druck — der osmotische Gesamtdruck — wiederhergestellt ist, woraufhin eine verhältnismäßig langsame Rückkehr zu normalen Bedingungen erfolgt, indem der Zuckerüberschuß in die Gewebe hinausdiffundiert und von den Nieren ausgeschieden wird.

In einer interessanten Reihe von Versuchen hat Clark (1921) die Resorption annähernd isotonischer Lösungen von verschie-

denen Stoffen aus der Peritonealhöhle von Kaninchen ins Blut untersucht. Er findet die Resorptionsgeschwindigkeit der Flüssigkeit im ganzen abhängig von der Dialysierbarkeit der gelösten Stoffe; mit abnehmender Dialysierbarkeit wird sie langsamer. Traubenzucker diffundiert, verglichen mit den Salzen, so langsam, daß die Flüssigkeitsmenge im Peritoneum während der ersten paar Stunden zunimmt, weil Salze aus dem Blut hinausdiffundieren und das zur Erhaltung der isotonischen Flüssigkeitsbeschaffenheit nötige Wasser mit sich ziehen. Nach 3 Stunden sind ungefähr 75% der Glucose resorbiert, aber selbst dann noch kann das Volumen der vorhandenen Flüssigkeit das injizierte Volumen übertreffen.

Clark zieht aus seinen Versuchen den sehr interessanten Schluß, daß die in Betracht kommende Membran (Capillarendothel und Peritonealepithel) keinerlei selektive Durchlässigkeit zeigt. Das Verhältnis der Geschwindigkeiten, mit denen die verschiedenen Stoffe hindurchtreten, ist wenigstens annähernd das gleiche, wie wenn sie durch tote Membranen und sogar durch Gelatine oder Wasser diffundieren.

Der Austausch von Wasser gegen langsam diffundierende Stoffe ist wahrscheinlich in weitem Umfang verantwortlich für die Bildung der Lymphe durch Exsudation aus den Blutgefäßen in tätigen Organen.

In ihren schönen Untersuchungen über die „Wirkungen gesteigerter Funktion im quergestreiften Muskel und in der Submaxillardrüse“ (1915) haben Barcroft und Kato die Exsudation aus dem Blut in diese Organe beim Hund gemessen mit der genial einfachen Methode, daß sie die Strömungsgeschwindigkeit feststellten und den Hämoglobingehalt im arteriellen und venösen Blut miteinander vergleichen. Eine Zunahme des Prozentgehalts beim Durchfließen durch ein Organ bedeutet natürlich eine entsprechende Eindickung des Blutes und mißt so die zum Organ abgegebene Flüssigkeitsmenge. Die Lymphbildung, die sie am ruhenden Gastrocnemius unbedeutend und an der Drüse ganz fehlend fanden, wird sehr beträchtlich während und stundenlang nach der Tätigkeit. Beim Muskel ist sogar die gewaltige Exsudation von 5 ccm für 100 g Muskel in der Minute für einen kurzen Zeitraum registriert, wenn sie auch in den meisten Fällen nicht über 2 ccm hinausgeht. Aber selbst das bedeutet, daß in

weniger als 1 Stunde ein dem Organvolumen gleiches Lymphvolumen gebildet wird. Der Mechanismus dieser Lymphbildung ist wahrscheinlich zusammengesetzt, aber der Umstand, daß die Lymphbildung in enger quantitativer Beziehung zur Oxydationsgeschwindigkeit im tätigen Organ steht, weist darauf hin, daß sie wohl, wenigstens teilweise, durch Stoffwechselprodukte bewirkt wird, welche langsam genug diffundieren, um osmotisch wirksam zu sein. Wahrscheinlich wird die Bestimmung des fraktionierten osmotischen Drucks der Lymphe aus tätigen Organen hierüber wertvolle Auskunft geben können.

Unterschiede in der Capillardurchlässigkeit.

Im vorhergehenden Vortrag habe ich die Gründe angeführt, die uns zu der Annahme zwingen, daß in den meisten Geweben die Capillaren normalerweise für Eiweiß praktisch undurchlässig sind.

Es ist wohl möglich, daß an einzelnen Stellen die Durchlässigkeit sogar noch kleiner ist, so daß ein bestimmbarer Zuwachs des wirksamen osmotischen Blutdrucks einträte, aber es bleibt zu prüfen, ob sich eine solche Annahme durch unmittelbaren Nachweis stützen läßt.

Andrerseits ist bündig bewiesen, namentlich durch Starlings bewundernswerte Untersuchungen über die Lymphbildung (1894), daß in gewissen Organen die Capillaren normalerweise für Eiweiß in solchem Grade durchlässig sind, daß der wirksame osmotische Druck niedriger wird als der capillare Blutdruck und es fortwährend zu einer Filtration von Lymphe durch die Capillarwand kommt.

Die durchlässigsten Capillaren sind die der Leber, was in natürlichem Zusammenhang mit ihrem sehr eigenartigen Bau steht und worüber im dritten Vortrag berichtet wurde.

Der normale Blutdruck in den Lebercapillaren ist außerordentlich niedrig, wie Bayliss und Starling (1894) aus gleichzeitigen Druckmessungen in der Vena portae und Vena cava folgerten, und daher ist der Lymphfluß nicht sehr groß. Jeder Druckanstieg in den Lebercapillaren bringt jedoch eine dem Druck proportionale Zunahme des Lymphflusses zuwege, und die Zusammensetzung dieser Lymphe kommt der des Blutplasmas so nahe, daß man

daraus schließen muß, daß die Capillaren für alle Blutkolloide durchlässig sind. Freilich ist die Filtration der Kolloide unzweifelhaft langsamer als die der Krystalloide, und dadurch wird die Lymphe etwas verdünnt im Vergleich zum Plasma und der Lymphfluß bis zu einem gewissen Grade aufgehalten.

Die Capillaren der Darmschleimhaut sind ebenfalls für Eiweiß durchlässig, aber der Eiweißgehalt der Darmlymphe ist immer geringer als der des Blutes, und im Licht der Versuche über fraktionierten osmotischen Druck, die im vorhergehenden Vortrag beschrieben wurden, erscheint die Annahme natürlich, daß die betreffenden Capillaren für eine bestimmte Fraktion der Bluteiweiße durchlässig sind. Wie es scheint, beträgt diese Fraktion mehr als die Hälfte oder vielleicht zwei Drittel des Gesamtgewichts an Eiweiß, und da es die kleineren Moleküle sein müssen, die hindurchgehen, so wird die dadurch zustande kommende Abnahme des wirksamen osmotischen Drucks im Blut sogar noch größer sein. Nach Bayliss und Starling (1894) ist der Druck in der Pfortader mittelgroßer Hunde ungefähr 100 mm Wasser. In den Darmcapillaren muß der Druck höher sein, wenn auch der Unterschied wahrscheinlich klein ist. So stimmen die zur Verfügung stehenden Daten zu der Annahme, daß im Darm normalerweise der Capillardruck den wirksamen osmotischen Druck etwas übertrifft, und so erklärt sich die beobachtete dauernde Lymphproduktion des Darms.

Starling hat durch seine mannigfachen Versuche die Tatsache festgestellt, daß jede Druckzunahme in den Darmcapillaren eine entsprechende Zunahme des Lymphflusses vom Darm her mit sich bringt und hat dabei zugleich die ältere Beobachtung bestätigt, daß während jeder solchen Zunahme der Prozentgehalt an Trockensubstanz (d. h. an Eiweiß) in der Lymphe abnimmt.

Diese Beobachtung hat einige theoretische Bedeutung. Allgemein gesprochen, muß die Geschwindigkeit der Lymphfiltration von der Geschwindigkeit der am langsamsten filtrierenden Substanz abhängen. Wenn wir z. B. voraussetzen, daß Wasser mit größerer Geschwindigkeit filtriert als Salze, so wird der Wasserüberschuß im Filtrat osmotische Kräfte hervorbringen, welche der Wasserfiltration entgegenwirken und ihre Geschwindigkeit auf die der Salze herabsetzen. Daraus folgt, daß das Verhältnis der Krystalloide im Filtrat dasselbe sein muß wie im Blut. Da-

gegen ist die von einem Proteindefizit in der Lymphe hervorgebrachte osmotische Kraft so klein (für 1 proz. Eiweiß etwa 60 mm Wasserdruck nach den im vorigen Vortrag gegebenen Messungen), daß sie durch den Filtrationsdruck überwunden werden kann, und so ist ersichtlich die Sachlage am Darm, wenn Lymphe durch Filtration mit großer Geschwindigkeit gebildet wird.

In dem Lungenödem, das Laqueur (1919) durch Einbringen von konzentriertem Traubenzucker in die Lungen erzeugte, fand sich ein Eiweißgehalt von 1—2% als Zeichen dafür, daß auch die Lungencapillaren für eine Fraktion der Bluteiweißkörper durchlässig sind oder unter Umständen durchlässig werden.

Die auf Capillarerweiterung beruhende Durchlässigkeitssteigerung.

Außer den soeben kurz beschriebenen Durchlässigkeitsunterschieden zwischen den Capillaren verschiedener Organe läßt sich zeigen, daß die Durchlässigkeit einer und derselben Capillargruppe schwankt, und besonders, daß sie normalerweise durch Erweiterung gesteigert wird. Dies ist meiner Meinung nach ein Punkt von hervorragender Bedeutung, der geeignet ist, die Capillarreaktionen sowohl unter physiologischen als unter pathologischen Bedingungen weitgehend zu erklären; so halte ich es für angebracht, ihn durch eine Anzahl Beispiele zu erhärten und zu veranschaulichen.

In einem früheren Vortrag (VI) erwähnte ich die Wirkung eines kleinen Tropfens konzentrierter Urethanlösung, der auf eine einzelne enge Capillare und Arteriole in der Schleimhaut der Froschzunge gebracht wird. Während die Arteriole eng bleibt, erweitert sich die Capillare mehr und mehr, indem das Blut herein- und nur wenig oder gar nichts aus dem venösen Ende hinausfließt, aber gleichzeitig wird das Blut sichtlich von Augenblick zu Augenblick eingedickt. Die Blutkörperchen backen zusammen und bilden einen festen Klumpen am venösen Ende; der Klumpen vergrößert sich zu einer langen Säule, indem immer neue Blutkörperchen hinzukommen. Man kann ganz genau verfolgen, wie das Plasma aus dem normalen, in die Capillare eintretenden Blut verschwindet, während die Blutkörperchen zusammengehäuft werden, bis schließlich die ganze stark er-

weiterte Capillare vollständig gefüllt ist und wir die typische Stase vor uns haben. Das gesamte Plasma mit allen seinen Kolloiden ist durch die Capillarwand abfiltriert.

Welcher Art ist die Veränderung, die in der Capillarwand stattfinden muß? Indem ich nach der Geschwindigkeit, mit der die Flüssigkeit verschwindet, urteilte, kam ich zuerst auf den Gedanken, daß wirkliche Öffnungen in der Capillarwand entstünden, und machte mir die hypothetische Vorstellung einer Spaltbildung zwischen den Endothelzellen, die wohl hauptsächlich, wie ich dachte, an den Stellen vorkämen, wo drei oder mehr Zellen mit ihren Rändern zusammenstießen. Der Gedanke erwies sich als ganz irrtümlich, als er folgender Prüfung unterworfen wurde.

Dialysierte und filtrierte chinesische Tusche, deren Teilchen submikroskopisch klein sind, mit einem Durchmesser von schätzungsweise 200 $\mu\mu$, wird dem Blut zugesetzt, so daß das Plasma in den Capillaren deutlich grau gefärbt wird, während das Plasma in den größeren Gefäßen beinah schwarz ist. Wenn jetzt durch Anwendung von Urethan mikroskopische Öffnungen in der Capillarwand gebildet werden, so muß das graue Plasma abfiltrieren, aber in Wirklichkeit war der Erfolg des Versuches, daß die Tuscheteilchen quantitativ zurückgehalten wurden, während das klare Plasma nach wie vor verschwand. Der Versuch ist häufig wiederholt und mannigfach abgeändert, aber immer mit demselben Erfolg. Sehr eindrucksvoll ist folgender Versuch: Nachdem an einem Froschschenkel die Schwimmhautcapillaren infolge Durchspülung mit reiner Ringerlösung stark erweitert worden sind, wird eine Durchspülung mit chinesischer Tusche in Ringer eingeleitet. Da die Durchspülungsflüssigkeit keinen meßbaren kolloid-osmotischen Druck hat, filtriert das Wasser durch die Capillarwand, und es entwickelt sich eine Stase mit chinesischer Tusche, die Capillaren werden beinschwarz, während außerhalb der Gefäße keine Spur der Tusche zu finden ist. Wir müssen also schließen, daß die Capillarwand mechanisch intakt bleibt, während ihre Durchlässigkeit für Kolloide in gleichem Grad wie die Capillarweite zunimmt.

Eine Reihe anderer Beobachtungen und Versuche zeigen, daß die Permeabilitätssteigerung nicht auf einer spezifischen Wirkung des Urethans beruhen kann, sondern eine regelmäßige Begleit-

erscheinung der Erweiterung ist, gleichgültig, auf welche Weise die Erweiterung zustande gekommen ist. Bevor wir hierauf eingehen, müssen wir kurz über die Art und Weise sprechen, in der sich eine Zunahme der Capillardurchlässigkeit mikroskopisch und makroskopisch äußert.

Mikroskopisch ist die Entstehung von Stase das sicherste Zeichen für gesteigerte Durchlässigkeit. Stase ist etwas ganz anderes als eine einfache Verlangsamung oder Stillstand der Strömung, was das Mengenverhältnis zwischen Blutkörperchen und Plasma unverändert läßt, und hat unmittelbar nichts mit Agglutination der Blutkörperchen zu tun. Agglutination ist eine gewöhnliche Erscheinung, wenn die Strömung aufhört, und ist leicht an den Zwischenräumen aus hellem Plasma zu erkennen, welche die roten Klümpchen trennen. Bei der Stase hat die Blutkörperchenkonzentration zugenommen, und bei der am meisten typischen Form der Stase werden die roten Blutkörperchen genau so fest zusammengepackt, wie sie es werden, wenn man sie im Hämatokriten zentrifugiert. Die Flüssigkeit zwischen ihnen verschwindet vollständig, und die Säule wird lackfarben und durchsichtig statt wie normal deckfarben[1]). Wenn die Stase dieses Stadium erreichen soll, muß die Capillarwand natürlich für alle Plasmabestandteile durchlässig werden. Dann steht der Blutfluß in der Capillare ganz still, und es kann keine weitere Flüssigkeitsexsudation durch ihre Wände stattfinden. Entwickelt sich die Stase rasch, so ist das eintretende Ödem nur geringfügig.

Eine geringere Permeabilitätszunahme bringt in der Regel den Kreislauf nicht zum Stillstand, aber wenn sie groß genug ist, um das Gleichgewicht zwischen Filtration und osmotischer Anziehung des Wassers zu stören, verläßt ein beständiger Flüssigkeitsstrom die Capillaren durch ihre Wände. Das Blut wird, während es durch die Capillare fließt, eingedickt, und in den umgebenden Gewebsspalten kann es zur Entstehung von Ödem kommen. Mikroskopisch ist dieses Stadium in den meisten Fällen schwer zu erkennen, aber das lokale Ödem ist makroskopisch oft sehr auffällig.

[1]) Im normalen Blut erfährt ein Lichtstrahl eine Brechung bei jedem Übergang von Blutkörperchen zu Plasma und umgekehrt. Durch eine Masse aufeinandergepackter Blutkörperchen dagegen kann er in gerader Linie hindurch und erleidet nur eine Absorption wie in einer konzentrierten Hämoglobinlösung.

Als allgemeine Regel läßt sich aufstellen, daß alle diejenigen physikalischen oder chemischen Agentien, die ich im 5. und 6. Vortrag als Mittel zur Capillarerweiterung aufgezählt habe, bei genügend starker Dosierung auch Ödem oder Stase oder beides bewirken. Ich möchte besonders den Fall des Histamins anführen. Dale und Richards fanden, wie Sie sich erinnern (2. Vortrag), daß 10—20 Sekunden dauernde lokale Anwendung von verdünntem Histamin auf das Katzenpankreas zu Capillarerweiterung führte. Wurde dieselbe Lösung ein paar Minuten aufgebracht, so war der Erfolg ein ausgesprochenes lokales Ödem, durch das die einzelnen Pankreasläppchen getrennt und „gleichsam in eine farblose, durchscheinende Gallerte eingebettet" werden. Bei ihrer Untersuchung des Histaminschocks haben Dale und Laidlaw (1918) den quantitativen Nachweis einer fortschreitenden Bluteindickung gegeben, die sich nur als Flüssigkeitsverlust durch die Capillarwände erklären läßt.

In einigen sehr interessanten Experimenten hat Magnus (1899) die Wirkung einer Plethora untersucht, die durch Infusion einer Salzlösung in das Blut hervorgebracht war. Wie er fand, kann bei normalen Tieren (Hunden und Kaninchen) das Blut beträchtlich verdünnt werden, ohne daß es zu subcutanem Ödem kommt, ein Zeichen für das Vorhandensein einer gewissen Reserve von kolloid-osmotischem Druck im normalen Blut. Bei Tieren, die eine halbe Stunde zuvor getötet sind, bewirkt die Infusion ein sehr ausgesprochenes Ödem, und dasselbe gilt für lebende Tiere, die mit Capillargiften (Arsen, Phosphor) behandelt oder mit Chloroform, Äther oder Chloral tief narkotisiert sind. Diese letztgenannten Befunde sind besonders wichtig, weil sie zeigen, wie eine Capillarerweiterung, die für sich allein bei normaler Blutbeschaffenheit noch zu gering ist, um Symptome zu geben, nichtsdestoweniger schon eine Durchlässigkeitszunahme bewirkt, welche zu Filtration Anlaß gibt, sobald der kolloidosmotische Druck des Blutes herabgesetzt ist. Magnus erwähnt auch einige Versuche von Cohnheim und Lichtheim, bei denen eine geringfügige experimentelle Entzündung ein lokales Ödem veranlaßte, sobald das Blut durch Infusion von Salzlösung verdünnt war.

In zahlreichen Versuchen verschiedener Forscher ist beobachtet, daß die durch lokale mechanische Reizung verursachte Capillarerweiterung zu beträchtlicher Flüssigkeitsexsudation führen

kann. Ich sah es zuweilen an der Froschzunge, wenn durch wiederholte sehr schwache Reizung mit einem Haar eine scharf lokalisierte Erweiterung hervorgebracht war. Ebbecke (1917, S. 31) sah ein vorübergehendes Ödem an der Leberoberfläche bei Säugetieren, welches das durch leichte mechanische Reizung bewirkte Nachröten begleitete, und es gelang ihm, an der Haut normaler Menschen eine Quaddel zu erzeugen durch wiederholtes leichtes Sticheln eines kleinen Bezirks mit einer Nadel. Auf diese Weise kommen Blasen zustande an den Händen von Leuten bei einer ihnen ungewohnten anstrengenden Arbeit mit den Händen.

Bei unseren Durchspülungsversuchen mit oder ohne Pituitrin an den Hinterschenkeln von Fröschen haben Rehberg und ich oft die allmählich eintretende Eindickung des Blutes und die Zunahme des Lymphflusses beobachtet, die sich an der Schwimmhaut entwickelten, wenn die Capillaren weiter wurden, und wir haben gefunden, daß Erweiterung über einen gewissen Punkt hinaus, sicherlich entsprechend einem Durchlässigkeitsgrad, der den osmotisch wirksamen Gummimolekülen das Verlassen der Gefäße gestattet, rasch zu vollständiger Stase führt.

Durch lange fortgesetzte Reizung eines Glossopharyngeusnerven am Frosch, die, wie im 4. Vortrag beschrieben, Erweiterung der entsprechenden Capillaren bewirkt, gelang es Bruck (1909), ein ausgesprochenes Ödem in dem innervierten Zungenteil zu erzeugen, und ein Gegenstück zu dieser Reaktion haben wir in den Bläschen, die sich am Menschen in denjenigen Hautbezirken entwickeln, wo die Gefäße infolge entzündlicher Vorgänge in den entsprechenden Spinalganglien bei der Herpes zoster-Krankheit erweitert sind.

Wenn ich schließlich erwähne, daß in denjenigen Fällen, wo die Capillarerweiterung nach chemischer Reizung durch Lokalanästhesie verhindert worden ist (Krogh 1920), die Durchlässigkeitssteigerung ebenfalls ausgeblieben ist, so können wir, meine ich, den sicheren allgemeinen Schluß ziehen, daß keine Erweiterung der Capillaren mit ihrer mechanischen Dehnung des Endothels stattfinden kann, ohne von einer Durchlässigkeitssteigerung begleitet zu sein, eine Steigerung, die im ganzen dem Grade der Erweiterung parallelgeht und alle normalen Plasmakolloide rasch hinausfiltrieren läßt, wenn die Capillaren stark erweitert sind.

So wie die Dinge gegenwärtig stehen, kann der obige Schluß nur in vagen qualitativen Ausdrücken ausgesprochen werden. Der nächste Schritt, der zu tun wäre, ist die Gewinnung einer quantitativen Formulierung. Es ist schade, daß es so schwer ist, diesen entschieden notwendigen Schritt zu tun.

Versuche zur Messung der absoluten Capillardurchlässigkeit.

Wir haben in meinem Laboratorium einige vorläufige Versuche gemacht, die absolute Durchlässigkeit von Capillaren in verschiedenen Stadien der Erweiterung zu bestimmen durch Injektion geeigneter Farbstoffe in den Kreislauf und mikroskopische Beobachtung der Capillaren, wobei wir sehen wollten, ob der Farbstoff durch die Capillarwand hindurchging. Allerdings ist es sehr schwer, eine geringfügige Diffusion zu bemerken; auch werden die Versuche dadurch gestört, daß die Konzentration des Farbstoffs im Blute rasch durch Absorption besonders in der Leber herabgesetzt wird. Etwas bessere Ergebnisse erhält man bei Durchspülung geeigneter Organe (Hinterschenkel vom Frosch) mit der Farblösung, in welchem Falle der Zustand der Capillaren durch Zusatz oder Weglassen von Pituitrin reguliert werden kann.

Für einige wenige Farbstoffe haben wir den im vorigen Vortrag angeführten Befund von Schulemann bestätigt, daß die Geschwindigkeit, mit der sie die Capillarwand durchdringen, proportional der Geschwindigkeit ist, mit der sie durch Gelatine diffundieren, aber es ist uns bisher nicht gelungen, einen Stoff zu bekommen, der für unsern Zweck wirklich gut geeignet wäre. Die besten Erfolge haben wir mit Brillant-Vitalrot und Chicagoblau 6 B erhalten. Durch die normale Capillarwand in der Froschzunge oder Schwimmhaut diffundieren diese Farbstoffe beide langsam; aber überall, wo Capillaren etwas erweitert sind, werden sie von einer gefärbten Schicht dicht umsäumt. Die Experimente sollen mit andern Farbstoffen fortgesetzt und es soll versucht werden, die Größe der Teilchen zu bestimmen, die von der Capillarwand in normalem oder erweitertem Zustand zurückgehalten oder durchgelassen werden.

Ein paar Versuche sind auch mit gelöster Stärke angestellt, deren Teilchendurchmesser auf etwa 5 $\mu\mu$ veranschlagt wird. Stärke wird von normalen Capillaren zurückgehalten. Sie tritt

aus, wenn die Capillaren stark erweitert sind, und läßt sich durch Zusatz einer verdünnten Jodlösung erkennen. In diesem Fall beträgt daher die Porenweite mehr als 5 $\mu\mu$, während unsere Versuche mit chinesischer Tusche zeigen, daß sie unter 200 $\mu\mu$ ist.

Änderungen der Capillardurchlässigkeit, die nicht mit entsprechenden Kaliberänderungen einhergehen.

Obgleich es von vornherein sehr glaubhaft erscheint, daß die Durchlässigkeit des Endothelgewebes unabhängig von einem Kaliberwechsel sich ändern kann, so habe ich doch hierfür nur sehr schwache Belege finden können.

Ebbecke (1917, S. 65) und Parrisius (1921, S. 340) erwähnen Fälle von Urticaria factitia, in denen nach schwacher mechanischer Hautreizung das lokale Ödem zur Entwicklung kam, ohne daß, nach der hyperämischen Färbung beurteilt, eine ausgesprochene Erweiterung der Hautgefäße stattfand.

Doch muß man daran denken, daß etwas Erweiterung unzweifelhaft stattgefunden hatte und daß das Ödem die Hyperämie rasch verdeckt und der Oberfläche eine sekundäre Blässe mitteilt. In dem einzigen Fall von Urticaria factitia, den Frl. Carrier in meinem Laboratorium beobachtet hat, war die anfängliche Erweiterung sehr ausgesprochen.

L. Hess und H. Müller (1915) konnten durch subcutane Injektion bestimmter aromatischer Diamine (Toluylendiamin) Wassersucht erzeugen. Dabei erweist sich die Hydropsieflüssigkeit als eiweißreich, was eine beträchtliche Zunahme der Capillardurchlässigkeit anzeigt, während keine Anzeichen von Capillarerweiterung erwähnt sind, was natürlich nicht beweist, daß sie gefehlt haben.

Wie zahlreiche Forscher wiederholt beobachtet haben, können Calciumsalze, subcutan oder per os gegeben, die Exsudation bei einer Entzündung vermindern (Chiari und Januschke 1910), die Resorption von Farbstoffen aus Gewebsspalten und ihren Durchtritt aus dem Blut in das Kammerwasser verzögern (Rosenow 1916) und nach Phosgenvergiftung die Exsudation in die Lungen vermindern (Laqueur und Magnus 1921). Alle diese Wirkungen werden gemeinhin einer Wirkung des vermehrten Calciumgehalts im Blut auf das Capillarendothel zugeschrieben,

das, wie man annimmt, undurchlässiger gemacht wird. Das ist auch wahrscheinlich so, aber der bisher dafür erbrachte Beweis kann kaum als schlüssig angesehen werden. Ganz kürzlich hat R. Hamburger einige Durchspülungsversuche in Hinsicht auf diese Frage angestellt, aber soweit ich sie verstehen kann, scheinen ihre Ergebnisse ziemlich widerspruchsvoll.

Es dürfte aus dem vorhergehenden Bericht klar hervorgehen, daß die Fragen der Capillardurchlässigkeit, ungeachtet der großen Summe Arbeit, die darauf verwandt ist, noch sehr weit von ihrer befriedigenden Lösung entfernt sind. Was besonders not tut, ist, wie ich meine, eine quantitative Formulierung der Fragen und quantitative, wenn auch nur angenäherte Bestimmungen der Eigenschaften der Capillarwand. Wir müßten, wie ich schon betonte, die absolute Durchlässigkeit der Capillaren kennen, die Größe der Moleküle, die sie unter verschiedenen Bedingungen hindurchlassen, aber ebenso dringend nötig sind uns Kenntnisse über ihre Filtrierfähigkeit.

Wie ich in einem vorhergehenden Vortrag gezeigt habe, können künstliche Membranen von einer und derselben Durchlässigkeit, welche der Durchlässigkeit der normalen Capillarwand wenigstens recht nahe kommt, Filtrierfähigkeiten zeigen, die zwischen unter 0,05 und 2,7 schwanken. Zwar dürfen wir wohl vermuten, daß die Filtrierfähigkeit des Capillarendothels ein gut Teil größer ist als die unserer besten Membran, die doch noch ungefähr 200 μ dick ist gegenüber der Endotheldicke von weniger als 1 μ, aber wir müssen zugeben, daß wir über diesen Punkt nicht die geringsten wirklichen Kenntnisse besitzen, und bevor wir diese Kenntnisse erlangt haben, sind wir nicht imstande, ganz zu verwerten, was wir über osmotischen Druck, capillaren Blutdruck und Capillaroberflächen wissen.

Einen sehr bemerkenswerten Versuch, den Wasseraustausch durch die Capillarwände quantitativ kennenzulernen, haben neuerdings Ellinger und Heymann (1921) unternommen. Diese Autoren durchspülten die Hinterschenkel von Fröschen mit künstlichen Lösungen bekannter Zusammensetzung und bestimmten sowohl Einfluß- wie Ausflußmenge. Die Differenz zwischen der einfließenden und ausfließenden Menge gibt ihnen den Wasseraustausch zwischen Blutgefäßen und Geweben an, den sie außerdem durch Wägung der durchspülten Schenkel kontrolliert haben.

Ihre Durchspülungsflüssigkeiten bestanden zum Teil aus Ringerlösung mit verschiedenen Krystalloidzusätzen, teils aus Serum und Mischungen von Serum mit Krystalloidlösungen. Zweifellos müßte es möglich sein, durch derartige Versuche schätzenswerte Kenntnisse zu gewinnen, aber leider haben die Autoren gar nicht auf die notwendige Bedingung geachtet, die Capillaren in einem normalen oder wenigstens in einem gut bestimmbaren Zustand von Durchlässigkeit zu halten. Denn wie die im VII. Vortrag angeführten Durchspülungsversuche zeigen, erzeugen die künstlichen Lösungen rasch eine maximale Capillarerweiterung, während der Zusatz von Säugetierserum sie eine Zeitlang mehr oder weniger normal zu halten vermag. Ellinger und Heymann finden, daß die Serumkolloide eine Fähigkeit zur Wasserretention im Kreislauf haben, die, wie sie meinen, ihren osmotischen Druck wesentlich übertrifft, und das führt sie zu der Annahme des Vorhandenseins eines „Imbibitionsdrucks kolloidaler Sole", der von ihrem osmotischen Druck verschieden und viel größer sei. Doch gehen sie gar nicht an die Erklärung heran, warum denn dieser „Imbibitionsdruck" nicht zum Vorschein kommt, wenn Proteine oder andere Kolloide in Osmometern untersucht werden.

Während wir zu unserm Bedauern die Endergebnisse und Schlußfolgerungen von Ellinger und Heymann nicht gelten lassen dürfen, sollten wir doch dankbar anerkennen, daß ihre Methode einen Weg angibt, der vielleicht weiterführt.

Elfter Vortrag.

Anwendung der Capillarphysiologie auf einige komplexe Vorgänge in Gesundheit und Krankheit.

In den vorhergehenden Vorträgen habe ich nach bestem Können und Wissen zusammengetragen und geordnet, was an Kenntnissen über die Eigenschaften und Reaktionen der Capillaren vorliegt. Wohl niemand kann sich lebhafter als ich des fragmentarischen und gänzlich unzureichenden Charakters dieser Kenntnisse bewußt sein, aber dennoch, glaube ich, sollte man darangehen, die Kenntnisse, so wie sie sind, auf eine kleine Zahl physiologischer und pathologischer Fragen anzuwenden.

Ein solcher Versuch wird unser Wissen gleichsam auf die Probe stellen. Ist es im ganzen gesund, wenn auch noch bruchstückhaft, so dürfte es nicht in ernsthaften Widerspruch geraten mit dem, was von andern Quellen her als bekannt gilt, und sollte imstande sein, von einer oder der andern Seite her neues Licht auf einige der Fragen zu werfen.

Von den Fragen, die ich zu behandeln beabsichtige, sind drei physiologischer Art: der negative Druck in der Brusthöhle, die Resorption aus dem Darm ins Blut und der Verkehr zwischen Kammerwasser und Blut durch den Schlemmschen Kanal; und vier sind pathologischer Art und umfassen nichts Geringeres als die großem Probleme von Urticaria, Entzündung, Kreislaufsschock und Ödem. Die physiologischen Fragen wurden zum Teil im Hinblick auf die eigentümlichen Schwierigkeiten gewählt, die sie darbieten.

Der „negative“ Druck in der Brusthöhle.

Allgemein in den Geweben und in Hohlräumen wie etwa der Leibeshöhle ist der Druck überall und fast immer sehr nahe dem Atmosphärendruck; das muß so sein, weil die Körper-

decken jeglichem Überdruck, positivem oder negativem, sehr leicht nachgeben. Die einzige bemerkenswerte Ausnahme von dieser Regel ist die Pleurahöhle, deren Wände eine genügende Widerstandsfähigkeit haben, um das Auftreten deutlicher Druckdifferenzen zu gestatten. Bekanntlich ist der Druck in der Pleurahöhle normalerweise ungefähr 6 mm Quecksilber oder 80 mm Wasser niedriger als der Atmosphärendruck. Wenn auf der einen Brustseite ein Pneumothorax oder Hydrothorax hergestellt ist, so daß die entsprechende Lunge zum Kollabieren gebracht wird, so wird die Luft oder Flüssigkeit allmählich resorbiert und die Lunge wieder ausgedehnt trotz ihrer eigenen Neigung zur elastischen Kontraktion.

Die Resorption der Luft aus einem Pneumothorax ins Blut beruht auf dem Umstand, daß die Gesamtspannung gelöster Gase im Blut ungefähr 10% niedriger ist als der atmosphärische Gasdruck, und ich möchte meinen, daß die Flüssigkeitsresorption aus einem Hydrothorax und ebenso die Erhaltung des normalen negativen Drucks ermöglicht wird durch das Überwiegen des kolloid-osmotischen Drucks in den Capillaren über den in der Pleurahöhle.

Aus umgebenden Geweben muß eine langsame, aber stetige Flüssigkeitsfiltration in die Pleurahöhlen stattfinden, aber diese Flüssigkeit wird ständig vom Blut aufgenommen.

Der negative Druck kann natürlich nicht über die Höhe hinausgehen, die erforderlich ist, damit sich die Lungen ausdehnen und jeden verfügbaren Raum in der Brusthöhle ausfüllen.

Die Resorption gelöster Substanzen aus dem Dünndarm ins Blut.

Durch das Darmepithel eines Menschen treten im Durchschnitt pro Tag etwa rund 400 g Zucker und 100 g Aminosäuren. Diese Stoffe sind gelöst in Wasser, dessen Menge man nicht sehr genau kennt, aber gewöhnlich auf rund 5 l schätzt; es handelt sich also um eine 10proz. Lösung von Zucker und Aminosäuren. Die Lösung enthält auch Salze, und wenn man nach dem Salzgehalt der verschiedenen Verdauungssäfte urteilt, der im Durchschnitt etwas geringer ist als der des Blutes, und nach der Salzmenge, die gewöhnlich mit der Nahrung aufgenommen wird, so besitzt die

resorbierte Lösung wahrscheinlich einigermaßen die gleiche Salzkonzentration wie das Blut. Auf jeden Fall überwiegt ihr gesamter osmotischer Druck weitaus den des Blutes.

Mit der Frage, wie diese Lösung durch das Cylinderepithel hindurchgeschafft wird, haben wir es hier nicht zu tun; sondern wir wollen uns nur mit der Frage beschäftigen, was mit ihr geschieht, nachdem sie in die Darmzotten eingetreten ist. Wie Sie sehen werden, bietet diese Frage, die in den Lehrbüchern gewöhnlich mit wenigen Worten erledigt wird, sehr ernsthafte Schwierigkeiten und erfordert erneute Untersuchung.

Nach der üblichen Ansicht wird das in den Darmzellen aufgenommene Wasser mit den darin gelösten Stoffen so gut wie ausschließlich vom Blut weiterbefördert, tritt nach einer Mahlzeit nur eine geringe Vermehrung der Darmlymphe ein und hat diese Lymphe keinen vermehrten Zucker- oder Aminosäurengehalt oder ist sogar der Prozentgehalt dieser Stoffe im Chylus nicht größer als im arteriellen Blut. Wenn diese Sätze richtig sind, so kommen sie, soviel ich sehen kann, auf die Behauptung hinaus, daß das Capillarendothel in den Zotten sekretorische Eigenschaften besitzt, Eigenschaften, die, wie wir gesehen haben, für die gewöhnlichen Körpercapillaren nicht angenommen zu werden brauchen.

Bei der Erörterung des Lymphflusses vom Darm wurden wir zu dem Schluß geführt, daß das Endothel der Darmcapillaren wie das Capillarendothel im übrigen Körper einfach für Wasser und Krystalloide durchlässig ist und ferner, in diesem Sonderfall, für eine bestimmte Fraktion der Blutproteine. Wenn wir auf Grund dieser Sachlage zu schildern versuchen, was während der Resorption geschehen wird, wenn eine verhältnismäßig starke Lösung von Zucker, Aminosäuren und Salzen aus dem Zottenepithel in die Pericapillarräume eintritt, so können wir nur folgern, daß die osmotisch wirksamen Stoffe von verhältnismäßig geringer Dialysierbarkeit Wasser aus den Capillaren anziehen müssen. Zur selben Zeit treten natürlich die diffundierenden Stoffe durch die Capillarwand in den Blutstrom ein, und da die Capillaroberfläche, wie im ersten Vortrag gezeigt, sehr groß und außerordentlich durchlässig ist, das Blut in den Capillaren aber fortwährend rasch erneuert wird, so läßt sich denken, daß ein vollständiges Gleichgewicht erreicht wird, so daß der Prozentgehalt der dialy-

sabeln Substanzen im Chylus derselbe ist wie in einer entsprechenden Probe aus dem Pfortaderblut.

Ist zwischen den Krystalloiden auf beiden Seiten des Endothels vollständiges Gleichgewicht hergestellt, so läßt sich ferner denken, daß das dem Blut durch die anfangs konzentrierte Lösung entzogene Wasser zum Teil wieder in die Capillaren zurückresorbiert werden kann infolge der Unterschiede im kolloidosmotischen Druck zwischen Blut und Chylus, aber es ist Wert darauf zu legen, daß solche osmotische Rückresorption erst nach völligem Ausgleich der Krystalloidkonzentration stattfinden kann, da ein Unterschied von weniger als 0,01% Zucker groß genug ist, um den möglichen kolloidosmotischen Überdruck im Blut zu übertreffen, und ferner ist zu beachten, daß die verlangte Rückresorption auf jeden Fall unvollständig bleiben muß angesichts der Tatsache, daß schon das normale Verhältnis zwischen den hydrostatischen und osmotischen Kräften in den Zotten zu einer regelmäßigen Lymphtranssudation führt. Rückresorption von Wasser ist nur bis zu dem Punkt denkbar, wo der Chylus die normale Eiweißkonzentration der Lymphe in nüchternem Zustand erreicht hat.

Wir kommen daher zu dem Schluß, daß, wenn bei der Resorption überhaupt die Verteilung von Wasser und Krystalloiden zwischen Blut und Chylus als Erfolg einfacher osmotischer Vorgänge erklärbar sein soll, die Konzentration jeder einzelnen Substanz im Chylus niemals kleiner sein darf als im Blut, während die Chylusmenge, die in der Zeiteinheit vom Darm wegfließt, mindestens etwas größer sein muß als die entsprechende Lymphmenge, die vom leeren Darm her abfließt. Dieser Schluß stimmt zwar nicht mit den gewöhnlich konstatierten Tatsachen überein, aber wir haben auch, wie ich meine, Grund, zu glauben, daß die hierüber angestellten Beobachtungen nicht alle zutreffen.

Hendrix und Sweet (1917) haben gleichzeitig entnommene Blut- und Chylusproben während Resorption von Aminosäuren und Glucose analysiert. Sie fanden ohne Ausnahme, daß die Menge des Aminostickstoffs im Chylus beträchtlich anstieg und viel größer wurde als in gleichzeitigen Blutproben aus dem allgemeinen Kreislauf. Dasselbe war beim Zucker der Fall, und in einem, freilich nur einem einzigen Versuch haben sie den Zuckerprozentgehalt des Chylus mit dem von Proben aus dem Pfortaderblut verglichen und praktisch gleich gefunden.

Bei einigen Versuchen, bei denen er sehr große Mengen von 0,3 proz. Kochsalzlösung in den Dünndarm fastender Hunde brachte, beobachtete Heidenhain (1888) eine beträchtliche Zunahme des intestinalen Lymphflusses; die durch die Lymphkanäle transportierte Menge der eingeführten Flüssigkeit betrug dabei durchschnittlich ungefähr $^1/_{10}$ der vom Blut aufgenommenen Menge, aber in andern Versuchen zeigte sich der Lymphfluß kaum vermehrt.

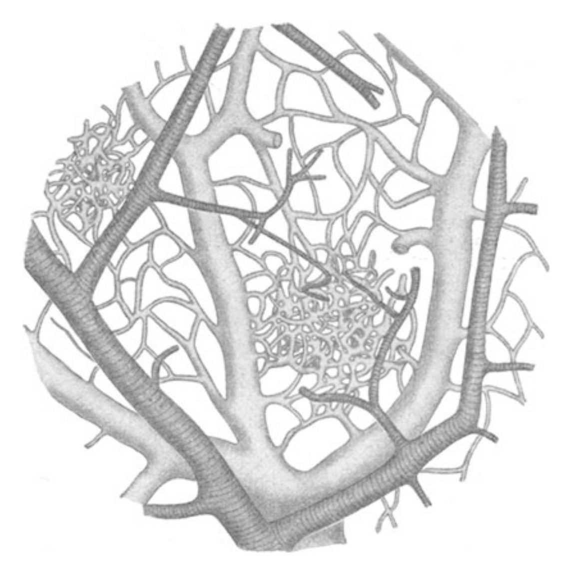


Abb. 47. Nest kleiner Venen in der Darmsubmucosa vom Hund. Stark vergrößert. (Nach Mall.)

Heidenhain scheint zu denken, daß die Darmzotten während der Resorption so stark kontrahiert sein könnten, daß die Intercapillarräume nahezu zum Verschwinden gebracht würden und fast alle von den Epithelzellen abgegebene Flüssigkeit unmittelbar in die Capillaren eintreten müßte. Dieser Gedanke würde die Aufnahme sämtlicher resorbierter Flüssigkeit ins Blut erklären, scheint aber nicht sehr glaubhaft.

Bei seiner Beschreibung der Blutgefäße des Darms erwähnt Mall (1887) eine sehr merkwürdige Anordnung kleiner Venen, die sich in der Submucosa findet. An Injektionspräparaten erscheinen diese Venen dem bloßen Auge als „kleine farbige Punkte“,

die in sehr großer Zahl vorhanden sind. Bei „starker Vergrößerung“ sehen sie so aus, wie Abb. 47 zeigt. Leider ist der Maßstab der Vergrößerung nicht angegeben. Zahlreiche kleine Venen, die von den größeren Venen abzweigen, vereinigen sich, um ein kugel- oder linsenförmiges „rete“ zu bilden. Nach der Beschreibung, die Mall für die Lymphgefäße des Darms gibt, kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die Venen in enger Berührung mit den aus den Zotten kommenden Lymphgefäßen stehen, und es ist daher wahrscheinlich, daß außer dem in den Zotten selbst möglichen Stoffaustausch wohl noch ein weiterer Austausch stattfindet. Doch ist es unmöglich, sich eine Vorstellung von der quantitativen Bedeutung eines solchen Austauschs zu machen, bevor nicht die Zahl dieser Gebilde festgestellt und ihre Oberfläche wenigstens annähernd geschätzt und mit der in den Zotten zur Verfügung stehenden Capillaroberfläche verglichen ist.

Alles in allem genommen halte ich es für das wahrscheinlichste, daß die Verteilung der vom Darm resorbierten Substanzen sich als auf Grund der Diffusion erklärbar herausstellt, aber neue Versuche hierüber sind dringend erforderlich.

Die Filtration von Kammerwasser in den Schlemmschen Kanal und die Episcleralvenen.

Wie Leber (1903) gezeigt und kürzlich Seidel (1921, 1922) in einer Reihe von Untersuchungen bestätigt hat, filtriert das Kammerwasser fortwährend aus der Vorderkammer des Auges durch den Schlemmschen Kanal oder Ciliarplexus in die Episcleralvenen. Der Schlemmsche Kanal ist gewöhnlich ein im Kreis verlaufender Plexus kleiner Venen, die im Hornhautgewebe fest eingebettet liegen und von der Vorderkammer durch eine Endothelschicht und durch die feinen, als Fontanasche Räume bekannten Spalten getrennt sind.

Nach den nicht ganz lückenlosen Daten aus den Untersuchungen Lebers läßt sich die Größe der filtrierenden Oberfläche auf 10—50 qmm, also etwa 30 qmm schätzen.

Der hydrostatische Druck im Auge beträgt ungefähr 25 mm Hg, und die hindurchfiltrierende Kammerwassermenge wird auf 6 cmm in der Minute geschätzt.

Wenn wir die in einem früheren Vortrag definierte Filtrierfähigkeit ausrechnen, so finden wir 60 ccm oder ungefähr zehnmal soviel als die Filtrierfähigkeit der durchlässigsten Kollodiummembran, die angefertigt wurde. Dies stimmt gut mit der Tat-

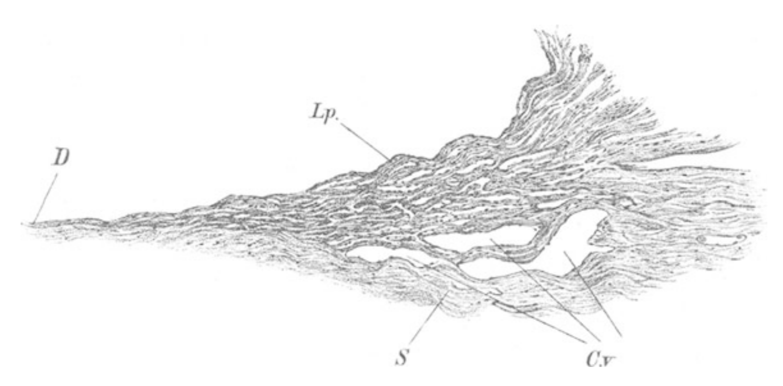


Abb. 48. Schnitt durch die Grenze zwischen Cornea und Sclera *S*. *Cv* = Schlemmscher Kanal. *Lp* = Fontanasche Räume. *D* = Ende der Descemetschen Membran. (Nach Leber.)

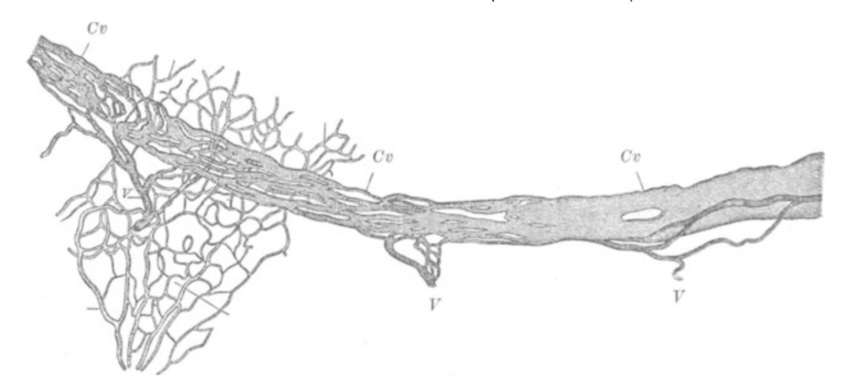


Abb. 49. Teil des Schlemmschen Kanals *Cv*. *V* = Verbindungen mit Ciliarvenen. (Nach Leber.)

sache überein, daß das nach Punktion der Vorderkammer erzeugte eiweißreiche Kammerwasser leicht abfiltriert, und stimmt auch zu der wiederholt gemachten Beobachtung, daß die schwarzen Tuscheteilchen, deren Größe gerade submikroskopisch ist, ebenfalls leicht aus der Kammerflüssigkeit in den Schlemmschen

Kanal und die Episcleralvenen übertreten können. Aber es erhebt sich eine ernstliche Schwierigkeit.

Wenn das Endothel des Kanals für Eiweiß und sogar für chinesische Tuscheteilchen durchlässig ist, so sollte auch in entgegengesetzter Richtung Diffusion stattfinden und müßte das Kammerwasser normalerweise eiweißhaltig sein. Die einzige Erklärung, die mir in den Sinn kommt, ist, daß die Endothelzellen selbst undurchlässig sind, daß aber eine Anzahl äußerst feiner Intercellulardurchgänge vorhanden sind und in ihnen ein Filtrationsstrom fließt, der schnell genug ist, um das Eintreten von Plasma aus dem Blut zu verhindern.

Der Schlemmsche Kanal beim Menschen ist insofern kein Teil des regelrechten Venensystems, als keine Capillaren in ihn einmünden, sondern ist eine Art Divertikel, das mit zahlreichen kleinen Durchgängen in die Ciliarvenen einmündet. Seidel (1922) ist der Meinung, daß der ganze Kanal in der Norm kein Blut enthält, sondern mit der von der Vorderkammer abfiltrierenden Flüssigkeit gefüllt ist.

Bei folgenden pathologischen Zuständen spielen Capillarreaktionen eine wichtige und mehr oder weniger auffällige Rolle: Urticaria, Entzündung, Kreislaufsschock und Ödem. Dabei soll diese Aufzählung keinen systematischen Zusammenhang bedeuten, sondern nur die Reihenfolge angeben, in der es von meinem Gesichtspunkt aus zweckmäßig ist, die Erscheinungen zu erörtern.

Urticaria.

Eine große Zahl der verschiedensten Reize kann in der menschlichen Haut zu lokaler Flüssigkeitsexsudation führen, die an der getroffenen Stelle eine Quaddel oder Blase entstehen läßt. In einigen Fällen haben Török und Vas (1900) die Flüssigkeit untersucht und einen Eiweißgehalt von ungefähr 3% gefunden. In einem einzelnen Falle einer Blase, die wahrscheinlich durch lokale Wärmewirkung verursacht war (ohne daß es aber der Patient bemerkt hätte), haben wir einen fraktionierten osmotischen Druck der darin enthaltenen Flüssigkeit im Betrage von 260 mm Wasserdruck in der Kollodiumröhre 4 B gemessen. Die Permeabilitätssteigerung der Capillarwand ist also beträchtlich. In der großen

Mehrzahl der Fälle ist eine Erweiterung der Capillaren nachgewiesen oder läßt sich mit Sicherheit annehmen, aber, wie im vorigen Vortrag angeführt, fehlt diese Reaktion vielleicht in einigen Fällen von Urticaria. In anderen Fällen kann es zweifelhaft erscheinen, ob die beobachtete Erweiterung quantitativ ausreicht, um die Exsudation zu erklären.

Der Mechanismus der Urticaria ist in der dermatologischen Literatur viel erörtert, und die Meinungen scheinen ungewöhnlich weit auseinanderzugehen, indem einige Autoren das Leiden für wesentlich nervösen Ursprungs halten, während andere eine primäre Schädigung der Capillarwand annehmen und wieder andere eine Änderung in der Stoffwechseltätigkeit von Gewebszellen voraussetzen, deren Produkte sowohl auf Gefäße wie auf Nerven wirken. Soviel ich sehen kann, ist der Mechanismus in verschiedenen Fällen grundverschieden.

In den Bläschen der Gürtelrose, worüber im vorigen Vortrag berichtet wurde, ist der Mechanismus ersichtlich rein nervös, und es ist gut möglich, daß Nervenreaktionen auch in vielen anderen Fällen von Urticaria eine Rolle spielen, obgleich oft schwer zu beweisen ist, ob wirklich eine nervös vermittelte Reaktion vorliegt.

Viele Capillargifte erzeugen, in den Kreislauf gebracht, Quaddeleruptionen, und in einigen Fällen ist gezeigt (Biedl und Kraus 1909), daß wir es mit anaphylaktischen Reaktionen zu tun haben, durch welche gefäßerweiternde (capillarerweiternde) Stoffe innerhalb des Organismus gebildet werden. In allen diesen Fällen von allgemeiner Vergiftung liegt die Schwierigkeit nicht in der Capillarerweiterung oder Exsudation, sondern in der auf bestimmte Gefäßgruppen in der Haut des Kranken beschränkten Lokalisierung.

Lokale Quaddeln lassen sich durch vielerlei Reizarten hervorrufen. Vielleicht die interessanteste Form von ihnen ist die Urticaria factitia, wie sie an gewissen überempfindlichen Individuen zustande kommt durch einen mechanischen Reiz von einer Stärke, die an normalen Menschen weiter nichts als ein geringfügiges Nachröten bewirken würde. Wie die lokale Rötung ist auch die Quaddelbildung nach mechanischer Reizung vom Nervensystem unabhängig, wie Ebbecke (1917, S. 25) gezeigt hat, der ferner die Tatsache hervorhebt, daß die für mechanische Reize überempfindlichen Capillaren unter Umständen normal reagieren gegenüber





Abb. 50 u. 51. Urticaria factitia. Die Zahlen waren in Zwischenräumen von 5 Minuten mit einem stumpfen Stäbchen geschrieben. In Abb. 50 war die 6 eine Minute vorher geschrieben. Die Photographie 51 wurde 5 Minuten später aufgenommen. (Nach L. R. Müller.)

Giften, wie Senföl, die eine elektive Wirkung auf sensible Nervenendigungen besitzen.

Da die contractilen Zellen der Hautcapillaren normalerweise nach mechanischen Reizen von einer gewissen Stärke erschlaffen und lokales Ödem überall an normaler menschlicher Haut durch lange fortgesetzte schwache Reizung hervorgerufen werden kann, so müssen wir, wie ich meine, die Urticaria factitia als eine übermäßig starke Reaktion der Rougetzellen auf mechanischen Druck ansehen.

Philippson (1900), Török und Hari (1903) und Pilcher und Sollmann (1917) haben die Urticariareaktionen untersucht, indem sie kleine Mengen verschiedener Stoffe lokal in die Haut einführten. Im allgemeinen sind diejenigen Stoffe, welche sich zur Erzeugung lokaler Exsudation wirksam zeigen, entweder ausgesprochene Capillargifte oder gehören zu der heterogenen Gruppe von „entzündlichen Giften", aber es sind einige darunter, von denen in bezug einer Wirkung auf die Capillarweite nichts bekannt ist. Das gilt besonders in Hinsicht auf einige Gifte der Morphingruppe, die in Konzentrationen von 1—0,1% Quaddeln hervorzurufen vermögen.

Entzündung.

Bei der Entzündung sind die Kreislaufserscheinungen gewöhnlich sehr auffällig, und eine ausgedehnte Schule von Pathologen sehen sie als die primären und wesentlichen Symptome an, auf die alle anderen bezogen werden können und müssen. Ich kann solcher Ansicht nicht zustimmen. Nach meiner Meinung sind die Gefäßreaktionen bei der typischen Entzündung in der Hauptsache sekundärer Natur, obgleich natürlich zuzugeben ist, daß sie nichtsdestoweniger ein Element von hervorragender Bedeutung bei den zusammengesetzten Entzündungsvorgängen darstellen. Meine Meinung gründet sich hauptsächlich auf folgende Überlegungen.

In vielen Fällen von Entzündung entstehen die Gefäßänderungen langsam und nachträglich erst lange nach der Einwirkung des Reizes, der für die Entzündungsreaktion verantwortlich ist. Typische Beispiele hierfür sind die durch starkes chemisches Licht bewirkte Entzündung und die durch Abrin verursachte Entzündung, die ich beide im fünften Vortrag kurz beschrieben habe.

In diesen Fällen müssen wir annehmen, daß weder das Licht noch das Abrin primär auf die Capillaren oder größeren Blutgefäße wirken, sondern daß Vorgänge im Gewebe eingeschoben sind, die in letzter Linie zu Gefäßreaktionen führen.

Bei der Lichtentzündung in der menschlichen Haut scheint eine unmittelbare Wirkung des Lichts auf die Capillaren zu fehlen. Das Abrin hat ohne Zweifel eine gewisse, sofort einsetzende Wirkung, doch ist sie ziemlich unbedeutend im Vergleich zu den sekundären Folgen. In vielen anderen Fällen von experimenteller Entzündung ist die unmittelbare Gefäßreaktion sehr ausgesprochen, aber sogar bei manchen von diesen läßt sie sich oft gut unterscheiden von der sekundären Folge, die auf den eingetretenen Gewebsvorgängen beruht, und es ist wichtig, daran zu denken, daß ganz ebenso ausgesprochene unmittelbare Reaktionen von anderen Agentien bewirkt werden können, welche keine Entzündung nach sich ziehen.

Die Auswanderung von Leukocyten — eine der zentralen Entzündungserscheinungen, wenn nicht die Zentralerscheinung — wird zweifellos durch die Capillarerweiterung und vielleicht auch einigermaßen durch die Stromverlangsamung begünstigt, aber in der Hauptsache ist der Vorgang der Auswanderung von der Gefäßreaktion unabhängig und zeigt die Bildung chemotaktisch wirksamer Stoffe in den Geweben an.

Neuerdings hat Gessler (1921) einige Messungen des Sauerstoffwechsels angestellt, indem er den Sauerstoffverbrauch kleiner entzündeter Hautstücke mit dem normaler Stücke aus derselben Hautgegend verglich. Er berichtet über Stoffwechselsteigerungen (bei 37°) von 36—77%. Es scheint natürlich, diese Stoffwechseltätigkeit in Beziehung zu den Vorgängen der Zellbildung und Gewebsproliferation zu bringen, die einen so wichtigen Zug im Bilde der Entzündung darstellen. Zwar haben Ricker und Regendanz alle diese Reaktionen als einfache Folgeerscheinungen der Hyperämie, Capillarerweiterung und Plasmaexsudation zu erklären gesucht, aber die vorgebrachten Erklärungen können, glaube ich, nicht als überzeugend gelten.

In der Hauptsache müssen wir wohl mit Ribbert darin übereinstimmen, daß wir die Entzündung als einen Reaktionskomplex zu Schutz und Wiederherstellung ansehen, wobei die Gefäße und die Elemente des Blutes zusammen mit den übrigen

Gewebselementen ihren Anteil übernehmen. Doch möchte ich den Punkt hervorheben, daß zwar die Reaktion in ihrer Gesamtheit gewiß für den Organismus nutzbringend ist, aber wenigstens einige von den Teilreaktionen des Gefäßsystems oft schädlich sind. Die Entwicklung völliger Stase in zahlreichen Capillaren zum Beispiel kann nicht umhin, die Gewebe schweren Gefahren auszusetzen. Es ist, vorsichtig ausgedrückt, schwer einzusehen, wie die ödematöse Schwellung entzündeten Gewebes nutzbringend sein kann. Ich möchte nochmals auf die Erfahrung von Dreyer und Jansen hinweisen, daß eine Lichtentzündung schneller an demjenigen Kaninchenohr abheilt, dessen sympathische Nervenversorgung zum Teil durchschnitten war, und auf die Befunde von Bruce, Bardy und anderen, daß die Einschränkung der Gefäßreaktionen durch Anästhesie eine günstige Wirkung auf den Verlauf einer experimentellen Entzündung haben kann.

Sicherlich würde sich eine Untersuchung der Gefäßreaktionen während der Entzündung lohnen, die das Ziel im Auge hat, die Reaktionen beherrschen zu lernen, sie zu beschränken dort, wo sie schädlich zu werden drohen, und sie anzuregen, wo sie Nutzen bringen. Die von Chiari und Januschke inaugurierte Calciumtherapie kann, wenn ich es recht verstehe, als ein Versuch in dieser Richtung gelten.

Kreislaufsschock.

Mit dem Worte Schock wurden und werden noch häufig sehr verschiedene pathologische Zustände bezeichnet, die zum Teil vielleicht nichts gemeinsam haben außer den Symptomen von Kollaps. Hier haben wir es nur mit dem Versagen des Kreislaufs zu tun, wie es, in der im sechsten Vortrag beschriebenen Art, bei gewissen Tieren nach einer großen Dosis Histamin eintritt und dort als Histaminschock bezeichnet wurde. Wie Sie sich erinnern, ergab die Analyse von Dale und Laidlaw, daß die Symptome zustande kommen durch eine allgemeine Erweiterung der Capillaren, die von dem zur Verfügung stehenden Blute so viel aufnehmen, daß der Rückfluß zum Herzen versagt und der arterielle Blutdruck allmählich sehr niedrig wird.

Eine Reihe von Untersuchungen, unter denen, zugleich als Beispiel dafür, was einmütige Zusammenarbeit leisten kann, die

„Berichte über Wundschock und Blutverlust“ vom englischen Sonderausschuß zur Untersuchung des chirurgischen Schocks (1919) besondere Erwähnung verdienen, haben gezeigt, daß durch schwere traumatische Insulte ein dem Histaminschock wesensgleicher Zustand hervorgebracht wird, und die Arbeit des Ausschusses hat überzeugend bewiesen, daß der traumatische Schock primär auf der Wirkung toxischer Substanzen beruht, die im verletzten Gewebe ohne Zwischentreten von Mikroorganismen gebildet und durch das zirkulierende Blut selbst durch den ganzen Körper verteilt werden.

Ein sehr wesentlicher Zug in der Ätiologie des Schocks ist der Circulus vitiosus, der durch die Vergiftung der Capillaren eingeleitet wird. Wenn der Kreislauf zu versagen anfängt, so leidet die Blutzufuhr zu den Geweben und das führt seinerseits wieder infolge von Sauerstoffmangel oder infolge der verminderten Zufuhr des tonisierenden Hormons zu noch stärkerer Erweiterung. In weiter fortgeschrittenen Stadien ist die Durchlässigkeit der Capillarwand so sehr gesteigert, daß es zu Plasmaverlust kommt, was wieder das Versagen des Kreislaufes verschlimmert.

Weitere wichtige Befunde der Ausschußuntersuchungen sind die Nachweise, daß Äthernarkose und Kälteeinwirkung geeignet sind, die Schockzustände ernsthaft zu verschlimmern. Die Wirkungen der Narkose wurden im sechsten Vortrag erörtert und lassen sich leicht verstehen, aber die Wirkungen der Abkühlung scheinen komplizierter zu sein, und eine voll befriedigende Erklärung ist bisher nicht gefunden. Die Kältegrade, die mit Wahrscheinlichkeit vorkommen, sollten unter gewöhnlichen Umständen eher zu Capillarverengung wenigstens in der Haut führen, aber es ist durchaus möglich, daß die Capillaren in den inneren Organen anders reagieren, wenn die Körpertemperatur wirklich herabgesetzt wird. An diesem Punkt müssen weitere Untersuchungen einsetzen.

Zustände von Versagen des Kreislaufes, deren Mechanismus dem des traumatischen Schocks insofern ähnelt, als sie hauptsächlich toxämischen Ursprungs sind, kommen, wie ich glaube, durchaus nicht selten vor. Mir ist der anaphylaktische Schock nur sehr unvollkommen bekannt, dessen Mechanismus vielleicht sehr kompliziert ist, der aber nach Biedl und Kraus (1909) wichtige Züge mit dem traumatischen Schock gemeinsam zu haben scheint; weiter möchte ich die Aufmerksamkeit auf die Symptome

bei schwerer Peritonitis lenken und auf die Symptome, die sich oft bei Kranken nach mehr oder weniger ausgedehnten Verbrennungen entwickeln.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit hat H. Olivecrona (1922) sehr deutlich gezeigt, daß experimentelle Peritonitis bei Kaninchen, Katzen und Hunden zu typischem Kreislaufschock führt mit schnellem Puls, niedrigem Blutdruck, cyanotischer Blässe und der charakteristischen Verminderung der zirkulierenden Blutmenge. Dabei sind Beweise dafür erbracht, daß der Schock auf der Wirkung von Giften beruht, wahrscheinlich von Eiweißspaltprodukten, die im Blute frei werden.

Bekanntlich kommt es nach Verbrennungen, besonders wohl nach mehr oder weniger ausgedehnter Verbrühung, zuweilen zu einem Kollapszustand, der mit dem Tode des Kranken endet und sich innerhalb von 1—2 Tagen entwickelt, in solchen Fällen, wo die primären Schädigungen verhältnismäßig geringfügig sind und kein lebenswichtiges Organ betreffen. Diese Fälle, die sich nicht auf bakterielle Infektion zurückführen ließen, haben natürlich erhebliches Interesse erweckt und sind ausgiebig untersucht, aber soviel mir bewußt ist (ich bin mit der klinischen Literatur nicht vertraut genug, um ganz sicher zu sein), ist der einzige sichere Schluß, zu dem man gekommen ist, der, daß die Erscheinungen auf Vergiftung beruhen. Betrachtet man jedoch diese Symptome im Licht der über Kreislaufschock gewonnenen Kenntnisse, so ist die Ähnlichkeit mit den Schocksymptomen, wie ich meine, sehr auffällig[1]).

Es findet sich der typische Abfall des Blutdrucks, der sehr kleine frequente Puls, die Eindickung des Blutes, die sich in der Zunahme der Blutkörperchenzahl äußert. Dabei wird bemerkt (Helsted 1905), daß die Brandvergiftung oft zu einer Steigerung der Körpertemperatur führt, ein Punkt, wo ein Unterschied zwischen den toxischen Produkten vorzuliegen scheint, je nachdem sie aus traumatisch oder durch Verbrennung geschädigten Geweben stammen.

Nach einem Vorschlag, den zuerst Bayliss (1916) machte, in Erwägung der Wichtigkeit, welche die Aufrechterhaltung des kolloid-

[1]) Cerario (1921) hat Versuche an Ratten angestellt, die durch seitliche Laparotomie paarweise vereinigt waren. Wurde nur an einem Tiere experimentell die Haut verbrüht, so litten beide Tiere in gleichem Grade, woraus hervorgeht, daß im Blute kreisende toxische Substanzen für die Symptome verantwortlich sind.

osmotischen Druckes in den zirkulierenden Flüssigkeiten hat, wird Schock jetzt sehr allgemein mit intravenöser Injektion entweder von Blut oder von isotonischer Akaziengummilösung behandelt.

Injektionen isotonischer und hypertonischer Lösungen verschiedener Krystalloide sind immer wieder ausprobiert, aber als nutzlos befunden, und es ist leicht einzusehen, daß in Fällen mit gesteigerter Durchlässigkeit der Capillarwand solche Lösungen sehr rasch wieder aus dem Kreislauf herausgehen müssen. Bluttransfusionen sind oft schwer einzurichten und erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen zur Verhütung von Gefahren, während Akaziengummi leicht zu beschaffen und einzuverleiben ist und in einer großen Zahl von Fällen als gleich wirksam erscheint.

In physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst, hat eine 6 proz. Gummilösung nahezu denselben kolloid-osmotischen Druck wie menschliches Blut [1]), während ihre Viscosität ein wenig höher ist, und in reinem Zustand scheint es ein völlig unschädliches Mittel zu sein [2]). Wie wir gefunden haben, entspricht die Dialysierbarkeit von Gummiteilchen durch Kollodiummembranen fast genau der am wenigsten diffundierenden Fraktion der Bluteiweißkörper, so daß das Gummi wahrscheinlich noch in Capillaren zurückgehalten wird, die schon für die normalen Plasmakolloide größtenteils durchlässig geworden sind.

Käufliches Gummi enthält Salze und, wie Bayliss (Med. Res. Comm. 1919) festgestellt hat, genügt es, das Gummi in 0,9 proz. Kochsalzlösung aufzulösen, da im Gummi schon genug Calcium- und Kaliumsalze enthalten sind.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit hat Zondek (1921) die Wirkungen von Gummilösungen auf ihren Calciumgehalt zurückzuführen gesucht, den er für sehr hoch hält. Bestimmungen, die Rasmussen in meinem Laboratorium vornahm, zeigen jedoch, daß die in einer 6 proz. Lösung vorhandene Konzentration sowohl von Calcium wie von Kalium nur ungefähr doppelt so groß ist wie die Konzentration der gleichen Stoffe in Ringerlösung, das

---

[1]) Nach Versuchen in meinem Laboratorium hängt der wirklich vorhandene osmotische Druck des Gummis von den Salzen in der Lösung ab. In reinem Wasser ist sein osmotischer Druck viel größer.

[2]) Seither habe ich auch von den ungünstigen Folgen gehört, die nach Gummiinjektionen neuerdings beobachtet sind. So scheint erneute Untersuchung der Eigenschaften des Gummis und seiner Reaktionen mit menschlichem Blut erforderlich.

heißt 0,06% $CaCl_2$ und 0,05% KCl. Hiernach würde die Gummilösung einen beinahe idealen vorläufigen Ersatz für Blutplasma bedeuten.

Es ist klar, daß in Fällen von Schock das injizierte Gummi oder Blut nur dadurch wirken kann, daß es dem Versagen des Kreislaufes abhilft und den Circulus vitiosus unterbricht. Wenn trotzdem die Capillaren unter dem Einfluß der entstandenen Gifte fortfahren, sich zu erweitern, kann die Hilfe nur vorübergehend sein, und wenn der Schock ein Stadium erreicht hat, wo die Capillaren sogar für Gummi durchlässig geworden sind, erweist sich die Injektion als nutzlos. Es würde sich daher gewiß lohnen, nach einem Heilmittel durch Anregung des Capillartonus zu suchen. In meinem Laboratorium sind Versuche in Aussicht genommen, um festzustellen, ob solche Tonisierung mittels Pituitrin möglich ist.

Die Entstehung und Resorption von Ödem.

Die allgemeine Frage nach den Ursachen des Ödems ist äußerst kompliziert, und um zu irgend triftigen Schlüssen zu kommen, müssen wir bestimmte Unterscheidungen treffen zwischen jenen Typen von Ödem, die mehr oder weniger vom Capillarzustand und Druckverhältnissen abhängig sind, und den anderen, wo das nicht der Fall ist.

Zu den letzteren Fällen sollten alle die Fälle von Ödem gerechnet werden, bei denen das Ödem intracellulär ist, durch Schwellung der Gewebselemente selbst hervorgebracht wird, während die intercellulären, pericapillaren und Lymphräume nicht mehr als das gewöhnliche Flüssigkeitsquantum enthalten.

Einen sehr lehrreichen Fall von intracellulärem Ödem hat kürzlich F. Mendel beschrieben (1922). Es äußerte sich in einer Schwellung der Cutiszellen, die an der ganzen Körperoberfläche vorhanden, aber an den Beinen besonders ausgesprochen war, und hatte zu einer Gewichtszunahme des Patienten von 77 auf 95 kg geführt. Von seiten der Nieren oder des Herzens bestanden keine Symptome. Als der Kranke auf kochsalzfreie Kost gesetzt wurde, setzte in wenigen Tagen eine schnelle Wasserausscheidung ein und in einer Woche war das Gewicht zur Norm zurückgeführt. Als versuchsweise wieder eine salzhaltige Kost gegeben wurde, kehrten auch die Ödemerscheinungen wieder.

Mendel weist darauf hin, wie wir es hier mit einer abnormen Affinität der Cutiszellen für NaCl zu tun haben. Sie nehmen das Salz aus dem Blut auf, solange es im Überschuß oder auch in normaler Menge im Blut vorhanden ist, und müssen aus einfachen osmotischen Gründen eine entsprechende Wassermenge mit aufnehmen. Der Capillarzustand hat mit dem Vorgang nicht das Geringste zu tun. Die Capillaren können die Aufnahme von Salz und Wasser weder hindern noch beschleunigen, denn beide Stoffe diffundieren frei durch das Endothel, ob es nun normal oder abnorm durchlässig ist.

Ohne eine Meinung darüber auszusprechen, ob vom klinischen Gesichtspunkt das intracelluläre oder das intercelluläre Ödem wichtiger ist, möchte ich nur den Punkt hervorheben, daß vom Standpunkt der Capillarphysiologie und -pathologie die Fälle von intracellulärem abgesondert werden sollten. Sie gehören zu einer ganz anderen Kategorie.

Die Fälle von intercellulärem Ödem, mit denen wir es zu tun haben, sind selbst schon kompliziert genug und werden von so viel Faktoren beeinflußt, daß man sehr vorsichtig vorgehen muß, wenn man Schlüsse ziehen will. Die Exsudation und unter Umständen Rückresorption von Flüssigkeit in den Intercellularräumen hängt ab: vom capillaren Blutdruck, vom kolloid-osmotischen Druck des Blutes, von der Durchlässigkeit der Capillarwand, von der Leistungsfähigkeit des Lymphflusses und von der Stoffwechseltätigkeit der Gewebszellen. Es kann nicht überraschen, wenn der aus dem Zusammenwirken dieser Faktoren sich ergebende Vorgang oft schwer und manchmal gar nicht zu entwirren ist.

Wenn wir für den Anfang die möglichen Änderungen in der Capillardurchlässigkeit und in der Zelltätigkeit ausschließen, können wir als die einfachste Form von intercellulärem Ödem das Filtrationsödem nehmen, das in jeglichem Gewebe entsteht, sobald der Filtrationsdruck, der capillare Blutdruck, den wirksamen osmotischen Druck des Blutes übertrifft. Solange der Überschuß nicht groß ist, kann das Transsudat wahrscheinlich auf dem Wege der Lymphkanäle ebenso rasch, wie es gebildet wird, wieder weggeschafft werden und entsteht kein sichtbares Ödem, aber die Geschwindigkeiten, mit denen in verschiedenen Geweben die Ableitung möglich ist, sind nicht gemessen. Dabei kommt das Filtrationsödem entweder durch eine genügend große Abnahme des

kolloid-osmotischen Druckes bei hydrämischer Plethora oder durch eine Zunahme des Capillardruckes oder durch beide, in derselben Richtung wirkende Faktoren zustande.

Beispiele für experimentelles Filtrationsödem sind in den vorhergehenden Vorträgen angeführt. Es kommt beim Menschen leicht an den Füßen durch den hydrostatischen Druck zustande, wenn man die Füße herunterhängen läßt. In einer interessanten Reihe von Versuchen hat Mende (1919) die Geschwindigkeit und den Grad des Anschwellens an den Armen normaler Individuen gemessen nach dem Anbringen einer Gummimanschette, in der ein bestimmter Druck konstant gehalten wurde. Wenn der Druck auf 100 cm Wasser erhöht wurde, so wurde eine unmittelbare Volumzunahme von ungefähr 40 ccm beobachtet, die natürlich von der Auffüllung der Gefäße, besonders der Venen, mit Blut herrührte. Während der nächsten 15 Minuten fand eine weitere Zunahme von ungefähr 60 ccm statt, die sich teils auf Erweiterung von Capillaren und Venchen, teils auf die Bildung eines Filtrationsödems zurückführen läßt. Diese Zunahme dauerte, wenn auch in langsamerem Tempo, noch durch einen Zeitraum von fast 20 Minuten an, und darauf, nach einer gesamten Volumzunahme von 120 ccm, erfolgte die Dekompression. Dabei ging das Volumen in ein paar Minuten um rund 70 ccm zurück und brauchte danach noch 35 Minuten, um zum Anfangsvolumen zurückzukehren. Durch einen 22 Stunden lang einwirkenden Druck von 63 cm Wasser konnte Mende ein deutliches Ödem erzeugen, das in 2—4 Stunden nach der Dekompression verschwand; mit 50 cm erzielte er dagegen nur eine passive Hyperämie, die sich sofort bei der Dekompression zurückbildete.

Könnte man in Mendes Versuchen den angewandten Druck als Maßstab für den erreichten Venendruck ansehen, so würden sie ein Maß für den wirksamen osmotischen Druck im Blut seiner Versuchspersonen abgeben. Das ist freilich nicht der Fall, und was wir sagen können, ist nur, daß der Venendruck sicher beträchtlich niedriger, wahrscheinlich ungefähr 20 cm niedriger gewesen ist, so daß sich ein wirksamer osmotischer Druck von etwa 30 bis 40 cm berechnet. Wie Sie sich erinnern, fanden wir in für Eiweiß gerade undurchlässigen Osmometern einen durchschnittlichen osmotischen Druck menschlichen Blutes von 46 cm mit individuellen Schwankungen von 40—51 cm. Der niedrigere

Druck, der sich aus Mendes Versuchen berechnen läßt, rührt wahrscheinlich von einer Zunahme der Capillardurchlässigkeit her, die durch die Erweiterung bewirkt wird. Das verhältnismäßig langsame Verschwinden des Ödems nach 63 cm Druck weist darauf hin, daß die Flüssigkeit wahrscheinlich etwas eiweißhaltig war.

Ein einfaches Filtrationsödem aus Capillaren, die doch normalerweise für Eiweiß undurchlässig sind, muß annähernd eiweißfrei sein[1]). Ein solches Ödem, für das der von Volhard beobachtete, in einem früheren Vortrag erwähnte Ascitesfall ein typisches Beispiel ist, kommt immer zustande, wenn der Capillardruck über den kolloid-osmotischen Druck des Blutes erhöht wird, und wird vollständig resorbiert, wenn die Wage sich auf die Seite des kolloid-osmotischen Druckes senkt[2]).

Theoretisch und bis zu einem gewissen Grade auch praktisch ist von den Fällen einfachen Filtrationsödems eine andere Gruppe von Fällen scharf zu unterscheiden, bei denen die Filtration auf einer gesteigerten Durchlässigkeit der Capillarwand beruht, ohne jede Änderung im Capillardruck oder kolloid-osmotischen Druck des Blutes. In solchen Fällen kann die Transsudationsflüssigkeit unmöglich ins Blut rückresorbiert werden. Solange die gesteigerte Capillarpermeabilität anhält, geht die Transsudation weiter, und wenn die Capillaren zur Norm zurückkehren, werden sie undurchlässig auch für die Eiweiße im Transsudat, deren osmotischer Druck zudem die Rückresorption des Wassers und der Krystalloide verhindert.

Für die Resorption eiweißhaltiger Ödemflüssigkeiten lassen sich zur Zeit zwei verschiedene Mechanismen erkennen. Der eine ist die Rückkehr zum Blut auf dem Wege der Lymphstränge, und die im vorigen Vortrag angeführten Versuche von Lewis (1921)

[1]) Man muß immer im Auge behalten, daß die Ödemflüssigkeit in dauernder Berührung sowohl mit Capillaren wie mit Gewebszellen steht und die letzteren auf die Flüssigkeitszusammensetzung wohl einigen Einfluß ausüben.

[2]) In einem Fall von Nephrose, den Hagedorn, Rasmussen und Rehberg untersuchten, nachdem das Manuskript abgeschlossen war (Oktober 1922), bestand ein allgemeines Ödem. Die Ödemflüssigkeit war eiweißfrei. Der Capillardruck war etwas erhöht (ungefähr 15 cm Wasser), aber der kolloid-osmotische Druck im Blut des Kranken, das 5% Eiweiß enthielt, betrug nur etwa 100 mm, gegenüber 450 mm in der Norm, wonach sich das Ödem völlig durch einfache Filtration erklärt. Der Urin enthielt 2,8% Eiweiß mit einem kolloid-osmotischen Druck von 240 mm. In diesem Falle wurden also vorzugsweise die kleineren, osmotisch wirksamsten Eiweißmoleküle von der Niere ausgeschieden.

weisen überzeugend nach, daß Eiweiß auf diesem Wege befördert wird. Der andere ist kürzlich in einer Arbeit von Landsberg (1921) hervorgehoben, der beobachtete, daß die Proteine in einem pleuritischen Exsudat allmählich aufgespalten wurden durch Enzyme, die zweifellos von benachbarten Zellen herstammten. Die Spaltprodukte würden dann ins Blut übertreten können, und so würde eine direkte Rückresorption des Ödems ermöglicht sein.

In der klinischen Literatur finden sich zahlreiche Fälle, für die Volhard (S. 1163, 1255, 1274) charakteristische Beispiele gibt, wobei nach diuretischen Mitteln, Coffein, Theobromin, Calomel und anderen, rasche Resorption der Ödemflüssigkeiten eintritt. Der Mechanismus dieser Heilwirkungen ist zur Zeit unbekannt, und ich darf wohl bemerken, daß es müssig scheint, hierüber Spekulationen anzustellen, bis die Tatsachen in diesen Fällen vollständiger festgestellt sind.

Seit dem glänzenden Werke Claude Bernards (1852), der die Erforschung der vasomotorischen Mechanismen ins Leben rief, ist der Zweig physiologischer Wissenschaft, der von der Regulierung des Kreislaufs handelt, immer ein Lieblingsgegenstand der Untersuchung gewesen und hat allgemein auf physiologisches und pathologisches Denken tiefen Einfluß ausgeübt.

Bis vor kurzem galt das Wort vasomotorisch als gleichbedeutend mit arteriomotorisch. Jetzt wissen wir, daß es außer den bekannten arteriomotorischen gewisse capillarmotorische Mechanismen gibt, und wenn sich auch die systematische Erforschung der Capillaren und ihrer Reaktionen noch in ihrer frühen Kindheit befindet, so läßt sich doch getrost voraussagen, daß sie sich kräftig entwickeln wird sowohl als Zweig der reinen Wissenschaft als in Hinsicht auf ihre direkten und indirekten Anwendungen zum Wohl der Menschheit; so wird ihr schließlich die gleiche Bedeutung zuerkannt werden wie der Erforschung des Herzens und des Arteriensystems.

Ich hege die Hoffnung, daß diese Vorträge zu ihrem Teile helfen mögen, das Wachstum dieses jungen Zweiges der Physiologie zu fördern, und helfen mögen, ein lebhaftes Interesse an einem Forschungsgebiet zu erwecken, das, indem es mehr und mehr das schöne Zusammenwirken der Tätigkeiten im Organismus enthüllt, der Absicht dient, derentwegen diese Silliman Memorial Lectures eingerichtet worden sind.

Literaturverzeichnis.

Abderhalden, E., und E. Gellhorn (1921): Weitere Untersuchungen über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. VI. Mitteilung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 193, S. 47.

Barbour, H. (1921): The heat regulating mechanism of the body. Physiol. review Bd. 1, S. 295.

Barcroft, J. (1908): Mechanism of vasodilatation in cat's submaxillary gland. Proc. Physiol. Soc., Journ. Physiol. Bd. 36.

— (1914): The respiratory function of the blood. Cambridge Univ. Press.

— and T. Kato (1915): Effects of functional activity in striated muscle and the submaxillary gland. Phil. Trans. Roy. Soc. London. Ser. B. Bd. 207, S. 149.

Bardy, H. (1918): Über Hemmung inflammatorischer Symptome. Skand. Arch. Physiol. Bd. 32, S. 198.

Barger, S., and H. H. Dale (1911): β-iminazolylethylamine, a depressor constituent of intestinal mucosa. Journ. Physiol. Bd. 41, S. 499.

Basler, A. (1914): Untersuchungen über den Druck in den kleinsten Blutgefäßen der menschlichen Haut. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 157, S. 345.

Bayliss, W. M. (1901): On the origin from the spinal cord of the vasodilator fibres of the hind limb and on the nature of these fibres. Journ. Physiol. Bd. 26, S. 173.

— (1902): Further researches on antidromic nerve impulses. Journ. Physiol. Bd. 28, S. 220.

— (1916): Viscosity and intravenous injection of saline solutions. Journ. Physiol. Bd. 50, S. 23.

— (1919): The action of gum acacia on the circulation. Journ. Pharm. and Exper. Ther. Bd. 15, S. 29.

— and E. H. Starling (1894): Observations on venous pressures and their relationship to capillary pressures. Journ. Physiol. Bd. 16, S. 159.

Beale, L. P. (1860): On the distribution of nerves to the elementary fibres of striped muscle. Phil. Trans. Roy. Soc. London, 1860, S. 611.

Bernard, Claude (1852): Sur les effects de la section de la portion céphalique du grand sympathique. C. R. Soc. Biol. Bd. 4, S. 168.

Biedl, A. (1916): Innere Sekretion. Dritte Auflage Bd. II.

Biedl und Kraus (1909): Experimentelle Studien über Anaphylaxie. Wien. klin. Woch. 1909, Nr. 11.

Bier, A. (1897): Die Entstehung des Kollateralkreislaufs, I. Arch. f. pathol. Anat. und Physiol. Bd. 147.
— (1898): Die Entstehung des Kollateralkreislaufs, II. Arch. f. pathol. Anat. und Physiol. Bd. 153, S. 256 und 444.
Brasol, L. v. (1884): Wie entledigt sich das Blut von einem Überschuß von Traubenzucker. Arch. (Anat. u.) Physiol. 1884, S. 211.
Bremer (1882): Die Nerven der Capillaren. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 21.
Breslauer, F. (1919): Die Pathogenese der trophischen Gewebsschäden nach der Nervenverletzung. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 150. S. 50.
Brodie, T. G. (1914): Croonian Lecture. Proc. Roy. Soc. Bd. 87, S. 571.
Browicz, T. (1899): Ernährungswege in der Leberzelle nebst einem Resumé über die Resultate der seit 1897 in den Publikationen der Akademie veröffentlichten Untersuchungen des Verfassers über die Leberzelle. Anz. Akad. Wiss. Krakau, 1899, S. 359 bis 365.
Brown, W. (1915): On the pre paration of collodion membranes of differential permeability. Biochem. Journ. Bd. 9, S. 591.
Bruce, A. N. (1910): Über die Beziehung der sensiblen Nervenendigungen zum Entzündungsvorgang. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 63, S. 424.
Bruck, C. (1909): Experimentelle Beiträge zur Ätiologie und Pathogenese der Urticaria. Arch. f. Dermat. u. Syphilis Bd. 96, S. 241.
Bruns und König (1920): Über die Strömung in den Blutcapillaren der menschlichen Haut bei kalten und warmen Bädern und über die Reaktion in und nach kühlen Wasser- und Kohlensäurebädern. Zeitschr. f. Physiol. und diätet. Therapie Bd. 24, S. 1.
Burn, J. H. (1922): The relation of nerve supply and blood flow to sweating produced by pilocarpine. Journ. Physiol. Bd. 56, S. 232.

Carrier, E. B. (1922): The reaction of the human skin capillaries to drugs and other stimuli. Amer. Journ. Physiol.
— and P. B. Rehberg (1922): Capillary and venous pressure in man. Skand. Arch. Physiol.
Cevario, L. (1921): Sulla patogenesi della morte per ustione. Pathologica Bd. 13.
Chauveau, A., et M. Kaufmann (1887): Expériences pour la détermination du coefficient de l'activité nutritive et respiratoire des muscles en repos et en travail. C. R. Bd. 104, S. 1126.
Chiari, R., und Januschke (1910): Hemmung von Transsudat- und Exsudatbildung durch Calciumsalze. Wien. klin. Woche. Bd. 23, Nr. 12.
Clark, A. J. (1921): Absorption from the peritoneal cavity. Journ. Pharm. and exper. Therap. Bd. 16, S. 415.
Cohnheim, J. (1867): Über Entzündung und Eiterung. Arch. f. path. Anat. Bd. 40, S. 1.
— (1872): Untersuchungen über die embolischen Prozesse. Berlin.
Cohnstein und Zuntz (1888): Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 42, S. 303.

Cotton, T. F., J. S. Slade and T. Lewis (1917): Observations upon dermatographism with special reference to the contractile power of the capillaries, Heart Bd. 6, S. 227.

Dale, H. H., and P. P. Laidlaw (1910): The physiological action of β-iminazolylethylamine. Journ. Physiol. Bd. 41, S. 318.
— and P. P. Laidlaw (1911): Further observations on the action of β-iminazolylethylamine. Journ. Physiol. Bd. 43, S. 182.
— and P. P. Laidlaw (1919): Histamine shock. Journ. Physiol. Bd. 52, S. 355.
— and A. N. Richards (1918): The vasodilator action of histamine and of some other substances. Journ. Physiol. Bd. 52, S. 110.
Doi, Y. (1920): On the existence of antidromic fibres in the frog and their influence on the capillaries. Journ. Physiol. Bd. 54, S. 227.
Dreyer, G., und H. Jansen (1905): Über den Einfluß des Lichtes auf tierische Gewebe. Mitteilungen aus Finsens Lichtinstitut Bd. 9.

Ebbecke, U. (1914): Lokale vasomotorische Reaktionen. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 28, S. 725.
— (1914): Über die chemische Regulierung der Blutverteilung. Ebenda, S. 126.
— (1917): Die lokale vasomotorische Reaktion (L. V. R.) der Haut und der inneren Organe. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 169, S. 1—81.
Ellinger, A., und P. Heymann (1921): Die treibenden Kräfte für den Flüssigkeitsstrom im Organismus. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 90, S. 336.
Erben (1918): Über vasomotorische Störungen. Wien. klin. Woch. 1918, Nr. 2.
Eugling, M. (1908): Untersuchungen über den peripheren Tonus der Blutgefäße. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 121, S. 275.

Faust (1904): Über das Fäulnisgift Sepsin. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 51, S. 248.
Finsen, N. R. (1900): Neue Untersuchungen über die Einwirkung des Lichtes auf die Haut. Mitteilungen aus Finsens Lichtinstitut Bd. 1.
Fleisch, A. (1921): Die Wasserstoffionenkonzentration als peripher regulatorisches Agens der Blutversorgung. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 19, S. 269.
Fletcher, W. (1918): The vasoconstrictor fibres of the great auricular in the rabbit. Journ. Physiol. Bd. 22, S. 259.

Gaarder, T. (1918): Über den Einfluß des Sauerstoffdruckes auf den Stoffwechsel. Biochem. Zeitschr. Bd. 89, S. 94.
Gad-Andresen, K. S. (1921): Die Verteilung des Harnstoffes im Organismus. Biochem. Zeitschr. Bd. 116, S. 266.

Gasser, H. P., Erlanger and Meek (1919): Studies in secondary traumatic shock. IV. The blood volume changes and the effect of gum acacia on their development. Amer. Journ. Physiol. Bd. 50, S. 31—35.

Gessler, H. (1921): Über die Gewebsatmung bei der Entzündung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 91, S. 366.

Glaser, W. (1920): Innervation der Blutgefäße in L. R. Müller: Das vegetative Nervensystem. Berlin: Julius Springer.

Hagen, W. (1921): Die Schwankungen im Capillarkreislauf. Zeitschrift f. d. ges. exper. Med. Bd. 14, S. 364.

— (1922): Periodische, konstitutionelle und pathologische Schwankungen im Verhalten der Blutcapillaren. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 239, S. 504.

Haldane, J. S. (1917): Organism and environment as illustrated by the physiology of breathing. Yale University Press.

Halpert, A. (1920): Über Mikrocapillarbeobachtungen bei einem Fall von Raynaudscher Krankheit. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 11, S. 125—137.

Hamburger, R. (1922): Über die Bedeutung der Kalium- und Calciumionen für das künstliche Ödem und für die Gefäßweite. Biochem. Zeitschr. Bd. 129, S. 153.

Heidenhain, R. (1888): Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 43, Supplementheft.

— (1891): Versuche und Fragen zur Lymphbildung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 49, S. 209.

Helsted, A. (1905): Bidrag til Læren om Dödsaarsag ved Forbrænding. Danish Dissertation.

Henderson, Y. (1908): Acapnia and shock. I. Carbon dioxide as a factor in the regulation of the heart rate. (With the collaboration of M. M. Scarborough, F. P. Chillingworth and J. R. Coffey.) Amer. Journ. Physiol. Bd. 21, S. 126.

— (1909): Acapnia and shock. II. A principle underlying the normal variations in the volume of the blood stream and the deviation from this principle in shock. Amer. Journ. Physiol. Bd. 23, S. 345—375.

— (1910): Acapnia and shock. VII. Failure of the circulation. Amer. Journ. Physiol. Bd. 27, S. 152 bis 176.

— and S. C. Harvey (1918): Acapnia and shock. VIII. The venopressor mechanism. Amer. Journ. Physiol. Bd. 46, S. 33—53.

Hendrix, B. M., and Sweet (1917): Amino-nitrogen and glucose in lymph and blood before and after the injection of nutrient solutions in the intestine. Journ. Biol. Chem. Bd. 32, S. 299.

Herring, P. F., and S. Simpson (1906): On the relation of the liver cells to the blood vessels and lymphatics. Proc. Roy. Soc. London Bd. 78, S. 455.

Hess, L., und H. Müller (1915): Beiträge zur Pathologie des Ödems. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. Bd. 17, S. 189.

Heubner, W. (1907): Über Vergiftung der Blutcapillaren. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 56, S. 370.

Heymann, P. (1921): Über die Wirkung kleinster Säure- und Alkalimengen auf die Gefäße. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 90, S. 27—76.

Hill, Leonard (1920): Capillary pressure (I, II). Proc. Physiol. Soc., Journ. Physiol. Bd. 54.

— (1921): The pressure in the small arteries, veins and capillaries of the bat's wing. Proc. Physiol. Soc., Journ. Physiol. Bd. 54.

Hofmann, F. B. (1907): Histologische Untersuchungen über die Innervation der glatten Muskulatur. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 70, S. 361—413.

Hooker, D. R. (1911): The effect of exercise upon the venous blood pressure. Amer. Journ. Physiol. Bd. 28, S. 235.

— (1920): The functional activity of the capillaries and venules. Amer. Journ. Physiol. Bd. 54, S. 30.

Houssay, B. A. (1918): La accion fisiologica de los extractos hipofisiarios. Buenos Aires.

Hoyer, H. (1877): Über unmittelbare Einmündung kleinster Arterien in Gefäßäste venösen Charakters. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 13, S. 603, Tafel 38—39.

Hüfner, G. (1897): Über die Bestimmung der Diffusionskoeffizienten einiger Gase für Wasser. Wiedemanns Annalen. N. F. Bd. 60, S. 134—168.

Jacobj, W. (1920): Beobachtungen am peripheren Gefäßapparat unter lokaler Beeinflussung desselben durch pharmakologische Agentien. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 86, S. 49.

— (1921): Pharmakologische Wirkungen am peripheren Gefäßapparat und ihre Beeinflussung auf Grund einer spezifischen Veränderung der Permeabilität der Zellmembranen durch Hydroxylionen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 88, S. 333.

Jansen, H. (1906): Experimentelle Studier over Finsen-Behandlingens Virkemaade. Danish Dissertation.

Krimke, A. (1884): Die Nerven der Capillaren. Dissertation. München.

Krogh, A. (1912): The regulation of the supply of blood to the right heart. Skand. Arch. Physiol. Bd. 27, S. 227.

— (1918): Vævenes Forsyning med Ilt og Kapillærkredslöbets Regulering K. D. Vid. Selsk. Biol. Medd. Bd. 1, Nr. 6.

— (1919): The rate of diffusion of gases through animal tissues, with some remarks on the coefficient of invasion. Journ. Physiol. Bd. 52, S. 391.

— (1919): The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. Journ. Physiol. Bd. 52, S. 405.

— (1919): The supply of oxygen to the tissues and the regulation of the capillary circulation. Journ. Physiol. Bd. 52, S. 457.

Krogh, A. (1920): Studies on the physiology of capillaries. I. The reaction of stimuli and the innervation of the blood vessels in the tongue of the frog. Journ. Physiol. Bd. 53, S. 399.

— (1921): Fortsatte Studier over Kapillærernes Fysiologi. (Danish.) K. D. Vid. Selsk. Biol. Medd. Bd. 3, Nr. 3.

— (1921): Studies on the physiology of capillaries. II. The reactions to local stimuli of the blood vessels in the skin and web of the frog. Journ. Physiol. Bd. 55, S. 412.

— and G. A. Harrop (1921): On the substance responsible for capillary tonus. Proc. Physiol. Soc., Journ. Physiol. Bd. 54.

— and G. A. Harrop (1921): Some observations on stasis and oedema. Proc. Physiol. Soc., Journ. Physiol. Bd. 54.

— G. A. Harrop and P. B. Rehberg (1922): Studies on the physiology of capillaries. III. The innervation of the blood vessels in the hind legs of the frog. Journ. Physiol. Bd. 56, S. 179.

— (1915): The diffusion of gases through the lungs of man. Journ. Physiol. Bd. 49, S. 271.

Kupffer, C. v. (1876): Über Sternzellen in der Leber. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 12, S. 352—358.

— (1899): Über die sogenannten Sternzellen der Säugetierleber. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 54, S. 254—288.

Landsberg, M. (1921): Studien über den Chemismus der Resorption d. pleuritischen Exsudate. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 3, S. 467.

Langley, J. N. (1921): The autonomic nervous system. Part I. Heffer and Sons, Cambridge.

Laqueur, E. (1919): Über künstlich erzeugtes (osmotisches) Lungenödem und über Resorption in der Lunge. Münch. med. Woch. 1919, S. 1721.

— und R. Magnus (1921): Über Kampfgasvergiftungen. V. Experimentelle und theoretische Grundlagen zur Therapie der Phosgenerkrankung. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 13, S. 200.

Leathes, J. B. (1895): Some experiments on the exchange of fluid between the blood and the tissues. Journ. Physiol. Bd. 19, S. 1.

Leber, Th. (1903): Die Zirkulations- und Ernährungsverhältnisse des Auges. Leipzig.

Leriche, R., et A. Policard (1920): Etat des capillaires pendant l'excitation du sympathique périartériel chez l'homme. C. R. Soc. Biol. Bd. 20, Nov. 1920.

Lewis, J. H. (1921): The rate and route of absorption of subcutaneously injected serum in relation to the occurrence of sudden death after injection of antitoxic horse serum. Journ. Americ. Med. Assoc. Bd. 76, S. 1342.

Lister (1858): The early stages of inflammation. Phil. Trans. Bd. 148, S. 645.

Lombard, W. P. (1912): The blood pressure in the arterioles, capillaries and small veins of the human skin. Amer. Journ. Physiol. Bd. 29, S. 335.

Lovén, Chr. (1866): Über die Erweiterung von Arterien infolge einer Nervenerregung, Verhandl. d. sächs. Ges. d. Wiss., M.-ph. Kl. 1866, Bd. 85.
Lungwitz, M. (1910): Der Fuß des Pferdes. Hannover. S. 157.

Magnus R. (1899): Über die Entstehung der Hautödeme bei experimenteller hydrämischer Plethora. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 42, S. 250.
Mall, J. P. (1887): Die Blut- und Lymphwege im Dünndarm des Hundes. Abh. d. sächs. Ges. d. Wiss. M.-ph. Kl. Bd. 14, S. 153.
Mayer, S. (1902): Die Muskularisierung der capillaren Blutgefäße. Anat. Anz. Bd. 21, S. 442.
Medical Research Committee (1919): Wound-Shock and Haemorrhage. Spec. Rep. Series, Nr. 25.
Meek, W. J., and J. A. E. Eyster (1921): Reactions to haemorrhage. Amer. Journ. Physiol. Bd. 56, S. 1—15.
Mende (1919): Über Hyperämie und Ödem bei der Hemmung des Rückflusses des venösen Blutes durch die Staubinde. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 150, S. 379.
Mendel (1922): Oedema cutis proprium. Klinische Wochenschr. Bd. 1, S. 1502.
Miller and Carlton (1895): The relation of the cortex of the cat's kidney to the volume of the kidney and an estimation of the number of glomeruli. Trans. Wisconsin Acad. Science Bd. 10, S. 525.
Müller, E. (1920): Beiträge zur Kenntnis des autonomen Nervensystems. I. Über die Entwicklung des Sympathicus und des Vagus bei den Selachiern. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 94, S. 208—247.
— L. R. (1913): Studien über den Dermographismus. Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde Bd. 47—48, S. 413.

Natus, M. (1910): Beiträge zur Lehre von der Stase. Arch. f. path. Anat. u. Physiol. Bd. 199, S. 1.

Olivecrona, H. (1922): An experimental study of the circulatory failure in peritonitis. Acta Chir. Scand. Bd. 54.

Parrisius, W. (1921): Capillarstudien bei Vasoneurosen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde Bd. 72, S. 310.
Philippson, M. M. (1903): Über das flüchtige Reizödem der Haut. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 65, S. 387.
Pilcher, J. D., and J. Sollman (1917): Endermic reactions. I. Journ. Pharm. and exper. Ther. Bd. 9, S. 309.
Pohle, E. (1920): Der Einfluß des Nervensystems auf die Osmoregulation der Amphibien. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 182, S. 215.

Recklinghausen, H. v. (1906): Unblutige Blutdruckmessung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 55, S. 376.

Rehberg, P. B., and E. B. Carrier (1922): Concerning the reaction of the human skin capillaries to venous blood. Skand. Arch. Physiol.

Ribbert, H. (1909): Wesen der Krankheiten. (Quoted from Handwörterbuch d. Naturwissenschaften Bd. VII, S. 543.)

Rich, A. R. (1921): Condition of the capillaries in histamine shock. Journ. exper. Med. Bd. 33, S. 287.

Richards, A. N. (1922): Kidney function. Amer. Journ. Med. Sci. Bd. 163, S. 1.

Ricker und Natus (1910): Versuch einer Theorie der chronischen Entzündungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 202.

— S., und P. Regendanz (1921): Beiträge zur Kenntnis der örtlichen Kreislaufsstörungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 231, S. 1.

Rosenow, G. (1916): Der Einfluß parenteraler Calciumzufuhr auf die Durchlässigkeit der Gefäßwand. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 4, S. 427.

Rothlin, E. (1920): Exper. Studien über allg. und spez. Eigenschaften überleb. Gefäße unter Anwendung der chem. Reizmethode. Biochem. Zeitschr. Bd. 111, S. 219.

Rouget, Ch. (1873): Mémoire sur le developpement de la tunique contractile des vaisseaux. C. R. Bd. 79, S. 559.

— (1879): Sur la contractilité des capillaires sanguins. C. R. Bd. 88, S. 916.

Roy, Ch., and Graham Brown (1879): The blood pressure and its variations in the arterioles, capillaries and veins. Journ. Physiol. Bd. 2, S. 323.

Schafer, E. (1902): On the existence within the liver cells of channels which can be directly injected from the blood vessels. Proc. Roy. Soc. Edinburgh Bd. 24, S. 65.

Schulemann, W. (1917): Vitale Färbungen mit sauren Farbstoffen. Biochem. Zeitschr. Bd. 80, S. 1.

Schur, H. (1920): Haut und Hautcapillaren im mikro-episkopischen Bilde. Zeitschr. f. angew. Anat. und Konstitutionslehre Bd. 5, S. 193.

Scott, F. H. (1916): The mechanism of fluid absorption from tissue spaces. Journ. Physiol. Bd. 50, S. 157.

Seidel, E. (1921): Exp. Untersuch. über intraokulare Saftströmung. IX. Über den Abfluß von Kammerwasser. v. Graefes Arch. f. Ophth. Bd. 104, S. 357.

— (1922): Weitere exp. Untersuch. über die Quelle und den Verlauf der intraokularen Saftströmung. XVI. Mitteilung. v. Graefes Arch. f. Ophth. Bd. 108, S. 285.

Sherrington, C. S. (1920): The integrative action of the nervous system. 6th printing, Yale University Press.

Smith, H. P., H. R. Arnold and S. H. Whipple (1921): Blood volume studies. VII. Amer. Journ. Physiol. Bd. 56, S. 336.

Spalteholz, W. (1888): Die Verteilung der Blutgefäße im Muskel. Abhd. d. sächs. Ges. d. Wiss. M.-ph. Kl. Bd. 14, S. 509.

Spalteholz, W. (1893): Die Verteilung der Blutgefäße in der Haut. Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1893, Bd. 1.

Starling, E. H. (1894): The influence of mechanical factors on lymph production. Journ. Physiol. Bd. 16, S. 224.

— (1896): On the absorption of fluid from the connective tissue spaces. Journ. Physiol. Bd. 19, S. 312—327.

Steinach, E., und R. H. Kahn (1903): Echte Contractilität und motorische Innervation der Blutcapillaren. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 97, S. 105.

Stewart, G. N. (1911): Studies on the circulation in man. I. Heart, Bd. 3, S. 33.

Stricker, S. (1865): Studien über Bau u. Leben der capillaren Blutgefäße. Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wiss. M.-n. Kl. Bd. 52. 2 Abt. S. 379.

— (1879): Untersuchungen über die Contractilität der Capillaren. Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wiss. M.-n. Kl. Bd. 74, 3 Abt. S. 313.

Thaller und Draga (1917): Die Bewegungen der Hautcapillaren. Wien. klin. Wochenschr. Bd. 30.

Tigerstedt, R. (1920): Die Strömung des Blutes in den Capillaren und Venen. Ergebn. d. Physiol. Bd. 18, S. 1.

Török, L., und P. Hári (1903): Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Urticaria. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 65, S. 21.

— und Vas (1900): Über den Eiweißgehalt des Inhaltes von Hautblasen. Festschrift zur Ehren von Moriz Kaposi (Zitiert nach Ebbecke).

Verzár, P. (1912): The influence of lack of oxygen on tissue respiration. Journ. Physiol. Bd. 45, S. 39.

Vimtrup, Bj. (1922): Beiträge zur Anatomie der Capillaren. I. Über contractile Elemente in der Gefäßwand der Blutcapillaren. Zeitschr. f. d. ges. Anat. Bd. 65, S. 150.

Volhard, A. (1917): Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen (Brightsche Krankheit). Handb. d. inneren Med. Bd. III[2], S. 1148—1722.

Walpole, G. S. (1915): Notes on collodion membranes for ultrafiltration and pressure dialysis. Biochem. Journ. Bd. 9, S. 284.

Weiss, E. (1916): Beobachtung und mikrophot. Darstellung der Hautcapillaren am lebenden Menschen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 119.

Wernöe, Th. B. (1920): Aestesioscopia abdominalis (Danish) Ugeskrift for læger Bd. 82, S. 1415.

White and Erlanger (1920): Blood analysis following acacia-glucose injections. Amer. Journ. Physiol. Bd. 54, S. 1—29.

With, C. (1920): Studier over Lysets Virkning ved Vitiligo (Danish) Hospitalstid. 1920.

Woodland, W. (1911): On the structure and function of the gas glands and retia mirabilia . . . of some teleostean fishes. Proc. Zool. Soc. London 1911, S. 183—248.

Worm-Müller, J. (1873): Die Abhängigkeit des arteriellen Blutdruckes von der Blutmenge. Verhandl. d. sächs. Ges. d. Wiss. M.-ph. Kl. 1873, S. 172.

Zak, E. (1920): Über viscero-vaso-motorische Zonen. Wiener klin. Wochenschr. 1920, Nr. 25.

— (1921): Über den Gefäßkrampf bei intermittierendem Hinken und über gewisse capillomotorische Erscheinungen. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 2, S. 405.

Zondek, H. (1921): Die Bedeutung kolloidaler Nahrlösungen für die Funktion des normalen, erschöpften und vergifteten Herzens. Biochem. Zeitschr. Bd. 116, S. 246.

Berichtigungen und Ergänzungen.

S. 17 Zeile 5 von oben lies statt 11600: 116000.
S. 77 Zeile 7 von unten lies statt Bahnen: Reize.
S. 224 Zeile 30 von oben ergänze: Bd. 61, S. 528.
S. 224 Zeile 32 von oben ergänze: Bd. 44, S. 20.

Der Gebrauch von Farbenindicatoren. Ihre Anwendung in der Neutralisationsanalyse und bei der colorimetrischen Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration. Von Dr. **I. M. Kolthoff,** Konservator am Pharmazeutischen Laboratorium der Reichs-Universität Utrecht. Zweite, verbesserte Auflage. Mit 21 Textabbildungen und einer Tafel. 1923. 10 Goldmark / 2.40 Dollar

Grundbegriffe der Kolloidchemie und ihre Anwendung in Biologie und Medizin. Einführende Vorlesungen von Dr. **Hans Handovsky,** Privatdozent an der Universität Göttingen. Mit 6 Abbildungen. 1923. 2.20 Goldmark / 0.55 Dollar

Die Abderhaldensche Reaktion. Ein Beitrag zur Kenntnis von Substraten mit zellspezifischem Bau und der auf diese eingestellten Fermente und zur Methodik des Nachweises von auf Proteine und ihre Abkömmlinge zusammengesetzter Natur eingestellten Fermenten. Von **Emil Abderhalden,** Professor Dr. med. et phil h. c., Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Halle a. S. (Fünfte Auflage der „Abwehrfermente".) Mit 80 Textabbildungen und 1 Tafel. 1922.
13.10 Goldmark / 3.15 Dollar

Methodik der Blutuntersuchung. Mit einem Anhang: Zytodiagnostische Technik. Von Dr. **A. v. Domarus,** Direktor der Inneren Abteilung des Auguste Victoria-Krankenhauses, Berlin-Weißensee. Mit 196 Abbildungen und 1 Tafel. (Aus „Enzyklopädie der klinischen Medizin", Allgemeiner Teil.) 1921.
18.60 Goldmark / 4.45 Dollar

Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Von Dr. med. **Otto Naegeli,** o. ö. Professor der inneren Medizin an der Universität Zürich und Direktor der Medizinischen Universitätsklinik. Vierte, vermehrte und verbesserte Auflage. Mit 87 Abbildungen im Text und 25 farbigen Tafeln. 1923. Gebunden 31 Goldmark / Gebunden 7.45 Dollar

Handbuch der Serodiagnose der Syphilis. Von Professor Dr. **C. Bruck,** Leiter der Dermatologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Altona, Privatdozent Dr. **E. Jacobsthal,** Leiter der Serologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-St. Georg, Privatdozent Dr. **V. Kafka,** Leiter der Serologischen Abteilung der Psychiatrischen Universitätsklinik und Staatskrankenanstalt Hamburg-Friedrichsberg, Oberarzt Dr. **J. Zeißler,** Leiter der Serologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Altona. Herausgegeben von **Carl Bruck.** Zweite, neubearbeitete und vermehrte Auflage. Mit 46 zum Teil farbigen Abbildungen. 1924. 30 Goldmark; gebunden 32 Goldmark / 7.20 Dollar; gebunden 7.70 Dollar

Protein-Therapie und unspezifische Leistungssteigerung. Von **William F. Petersen,** M. D., associate professor of pathology and bacteriology university of Illinois, college of medicine, Chicago. Übersetzt von Luise Böhme. Mit einer Einführung und Ergänzungen von Professor Dr. med. **Wolfgang Weichardt** in Erlangen. Mit 7 Abbildungen im Text. 1923.
10 Goldmark; gebunden 12.50 Goldmark / 2.40 Dollar; gebunden 3 Dollar

Leitfaden der Mikroparasitologie und Serologie. Mit besonderer Berücksichtigung der in den bakteriologischen Kursen gelehrten Untersuchungsmethoden. Ein Hilfsbuch für Studierende, praktische und beamtete Ärzte. Von Professor Dr. **E. Gotschlich,** Direktor des Hygienischen Instituts der Universität Gießen und Professor Dr. **W. Schürmann,** Privatdozent der Hygiene und Abteilungsvorstand am Hygienischen Institut der Universität Halle a. S. Mit 213 meist farbigen Abbildungen. 1920.
9.40 Goldmark; gebunden 12 Goldmark / 2.25 Dollar; gebunden 2.90 Dollar

Worm-Müller, J. (1873): Die Abhängigkeit des arteriellen Blutdruckes von der Blutmenge. Verhandl. d. sächs. Ges. d. Wiss. M.-ph. Kl. 1873, S. 172.

Zak, E. (1920): Über viscero-vaso-motorische Zonen. Wiener klin. Wochenschr. 1920, Nr. 25.

— (1921): Über den Gefäßkrampf bei intermittierendem Hinken und über gewisse capillomotorische Erscheinungen. Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 2, S. 405.

Zondek, H. (1921): Die Bedeutung kolloidaler Nahrlösungen für die Funktion des normalen, erschöpften und vergifteten Herzens. Biochem. Zeitschr. Bd. 116, S. 246.

Berichtigungen und Ergänzungen.

S. 17 Zeile 5 von oben lies statt 11600: 116000.
S. 77 Zeile 7 von unten lies statt Bahnen: Reize.
S. 224 Zeile 30 von oben ergänze: Bd. 61, S. 528.
S. 224 Zeile 32 von oben ergänze: Bd. 44, S. 20.